

Impedanzkardiographische Untersuchungen
zur akuten Wirkung von Atenolol
bei essentieller und renaler Hypertonie

von

Helmuth Gutgesell

aus

Hochstadt/Main

1981

1982 № 82



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

Impedanzkardiographische Untersuchungen
zur akuten Wirkung von Atenolol
bei essentieller und renaler Hypertonie

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Helmuth Gutgesell

aus

Hochstadt/Main

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. W. Grabner

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1981

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Probanden	4
3.	Meßgeräte und Methoden	5
3. 1.	Meßgeräte	6
3. 2.	Arterielle Blutdruckmessung	7
3. 3.	Bestimmung des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens	10
3. 4.	Bestimmung des totalen peripheren Widerstandes	16
4.	Beta-Sympathikolytikum Atenolol	17
5.	Ergebnisse	
5. 1.	Arterieller Blutdruck nach 10 mg Atenolol i. v.	
5. 1. 1.	Normotone Kontrollpersonen	20
5. 1. 2.	Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie	23
5. 2.	Herzfrequenz nach 10 mg Atenolol i. v.	
5. 2. 1.	Normotone Kontrollpersonen	32
5. 2. 2.	Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie	34
5. 3.	Schlagvolumenindex nach 10 mg Atenolol i. v.	
5. 3. 1.	Normotone Kontrollpersonen	40
5. 3. 2.	Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie	41

5. 4.	Herzminutenvolumenindex	
5. 4. 1.	Normotone Kontrollpersonen	47
5. 4. 2.	Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie	49
5. 5.	Totaler peripherer Widerstand nach 10 mg Atenolol i. v.	
5. 5. 1.	Normotone Kontrollpersonen	55
5. 5. 2.	Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie	57
6.	Diskussion	61
7.	Zusammenfassung	82
8.	Tabellen	86
9.	Literatur	99
10.	Lebenslauf	112

1. Einleitung

Impedanzkardiographische Untersuchungen zur akuten Wirkung von Atenolol bei essentieller und renaler Hypertonie

Die Hochdruckbehandlung mit betasympathikolytischen Wirkstoffen hat während der letzten Jahre eine zunehmende Bedeutung erlangt. Obwohl der antihypertensive Effekt dieser Substanzen (59, 60, 65) bereits seit 1964 bekannt ist, sind die Auffassungen zum Wirkungsmechanismus noch immer geteilt (8). Diskutiert werden Suppressions-effekte auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, zentrale Angriffspunkte, Einflüsse auf die katecholamin-vermittelten Herz- und Kreislaufwirkungen sowie Effekte auf die venösen kapazitiven Gefäßabschnitte. (Abb. 1)

Unterschieden werden Betasympathikolytika mit sogenannter kardioselektiver und solche mit nicht kardioselektiver Wirkung. Darüber hinaus lassen sich Wirkstoffe mit und ohne sympathikomimetische Eigenwirkung abgrenzen. (Tab. 1)

Betasympathikolytika vom Typ des Propranolols hemmen alle über die Betarezeptoren vermittelten Steuerungsvorgänge des sympathischen Systems. Herzfrequenz, Kontraktilität und Erregungsleitungsgeschwindigkeit nehmen ab, die Reizschwelle des Herzens wird erhöht. Herzminutenvolumen, Herzarbeit und myokardialer Sauerstoffverbrauch nehmen ab, gleichzeitig wird die periphere Durchblutung vermindert. Zudem haben diese Wirkstoffe einen broncho-konstriktorischen Effekt.

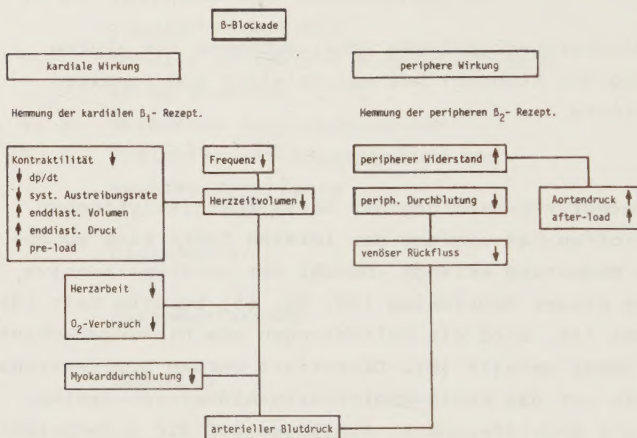


Abb. 1:

Wirkung der Betasympathikolytika (nach Lichtlen P., 45)

Um Betasympathikolytika therapeutisch zu nutzen, sollte eine hohe Affinität zu Beta-I-Rezeptoren und ein günstiges Verhältnis zwischen spezifischen und unspezifischen Wirkungen gegeben sein.

Mit dem neuen betasympathikolytischen Wirkstoff Atenolol wurde eine Substanz gefunden, die kardioselektiv wirkt und keine sympathikomimetische Eigenwirkung aufweist. Da die Kardioselektivität dosisabhängig ist, können mit steigender Dosierung auch periphere Beta-II-Rezeptoren blockiert werden. Durch Blockade der Beta-I-Rezeptoren wird infolge der abnehmenden Förderleistung des Herzens über Alpha-Rezeptoren eine reflektorische Vasokonstriktion

ausgelöst. Auch bei gleichzeitiger Blockade von Beta-I- und Beta-II-Rezeptoren überwiegt die vasokonstriktorische Wirkung der Alpharezeptoren mit einem Anstieg des gesamtperipheren Widerstandes.

Anhand der nachfolgenden Untersuchungen sollte bei Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie sowie bei herz-kreislaufgesunden Kontrollpersonen die haemodynamische Wirkung von Atenolol geprüft werden. Für das Kollektiv der Hochdruckkranken ergab sich die Frage, ob sich bei essentieller und renaler Hypertonie Unterschiede in der Atenololwirkung nachweisen lassen.

Um den von der oralen Medikation her bekannten blutdruck-senkenden Effekt von Atenolol auch im akuten Versuch nachweisen zu können, wurden anhand intraarterieller Druckmessungen und mit Hilfe der Impedanzkardiographie (2, 27, 28, 35, 40, 50, 54, 69) intraarterieller Druck, Herzminutenvolumen, Schlagvolumen und totaler peripherer Widerstand bestimmt.

2. Probanden

Untersucht wurden 9 kreislaufgesunde Kontrollpersonen mit einem mittleren Lebensalter von 37,1 Jahren. Die während des stationären Aufenthaltes nach der Riva-Rocci-Methode mehrfach gemessenen Blutdruckwerte betrugen systolisch maximal 140 mm Hg und diastolisch maximal 90 mm Hg. (Tab. 2)

Das Kollektiv der Hochdruckkranken (n = 16) gliederte sich, entsprechend der Genese der Hypertonie, in 10 Patienten mit essentieller Hypertonie (mittleres Lebensalter 52,1 Jahre) und 6 Patienten mit renaler Hypertonie (mittleres Lebensalter 53,8 Jahre). (Tab. 3 und 4)

Bis zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten alle Hochdruckkranken aufgrund wiederholter Blutdruckmessungen (Riva-Rocci-Methode) mittlere systolische Blutdruckwerte von mehr als 160 mm Hg und mittlere diastolische Blutdruckwerte von mehr als 95 mm Hg gemäß der Definition der WHO.

Bei keinem der Versuchsteilnehmer lagen Krankheiten vor, die die Anwendung von Betasympathikolytika verboten hätten.

3. Methoden und Meßgeräte

Alle Versuchsteilnehmer wurden über die vorgesehenen Untersuchungen aufgeklärt. In jedem Falle erfolgten Messungen des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz, des Schlag-, des Minutenvolumens und des totalen peripheren Widerstandes. Da es sich mit Ausnahme der arteriellen Druckmessung um nichtinvasive Untersuchungsmethoden handelte, bedurfte es keiner speziellen Vorbereitung. Zur Aufzeichnung des Elektro-, des Phono- und des Impedanzkardiogramms wurden den Patienten die jeweils zugehörigen Elektroden angelegt.

Nach Punktion der Arteria radialis, die ohne Lokalanästhesie erfolgte, wurde zunächst bis zur Normalisierung der Herzfrequenz gewartet, danach wurden im Abstand von jeweils 5 Minuten 3 Basalmessungen durchgeführt. Anschließend erhielten alle Probanden unter EKG-Kontrolle über einen Zeitraum von 5 Minuten 10 mg Atenolol intravenös. Unmittelbar nach beendeter Applikation des Betasympathikolytikums sowie 2, 5, 10, 15, 25, 35 und 45 Minuten p. i. erfolgten die zur Bestimmung der verschiedenen Parameter erforderlichen Messungen.

3. 1. Meßgeräte und Materialien

1. Meßschrank Mingograph 800 (Fa. Siemens) zur Registrierung des Elektrokardiogramms, des Phonokardiogramms, des art. Blutdruckes und des Impedanzkardiogramms.
2. Minnesota Impedancecardiograph IfM 304 A (Fa. Instrumentation for Medicine Inc. Greenwich Conn (USA)).
3. Mylas-Aluminium-Elektrodenbänder (Fa. IfM, Greenwich Conn. USA).
4. Mikrophon zur Phonocardiographie (Fa. Siemens).
5. Druckmessgerät Statham P23JD/3 (Fa. Siemens).
6. Druckreduziereinheit (Fa. Siemens).
7. Handelsübliche Infusionsdruckmanschette.
8. Punktionsnadel Medicut MAR 1002 - 18 (Fa. Sherwood Med. Industries).
9. Heidelberger Verlängerungsstück - dämpfungsfrei - Record - 75 cm (Fa. Braun).
10. NaCl 0,9 % - handelsübliche Infusionsflasche zu 500 ml zur kontinuierlichen Perfusion des Katheters.
11. Novocain 2 %; Liquemin^R.
12. Kleinmaterial: sterile Einmalspritzen 10 ml
Dreiwegehahn
Abdecktücher steril
Tupfer, Pflaster, elast. Binden.

3. 2. Arterielle Blutdruckmessung

Um das Verhalten des Blutdruckes mit der notwendigen Zuverlässigkeit beurteilen zu können, waren intraarterielle Messungen erforderlich.

Die Punktion der A. radialis erfolgte mit einer Medicut-Kanüle (MAR 100 L - 18, Fa. Sherwood, Med. Ind.), an die ein Heidelberger Verlängerungsstück (Record C) angebracht wurde, das den intraarteriellen Druck dämpfungsfrei auf einen Druckrezeptor (Fa. Siemens, Statham P 23 ID/3) überträgt. Da die Druckübertragung vom Meßort, d. h. von der Katheterspitze über eine Flüssigkeitssäule erfolgt, geht der hydrostatische Druckunterschied zwischen Katheterspitze und Druckrezeptor in die Messung ein. Um genauere Absolutwerte zu erhalten, müssen sich also Katheterspitze und Druckrezeptor auf gleicher Höhe befinden.

Da die intravasale Messung stets eine Differenzmessung gegen den atmosphärischen Druck ist, muß bei jeder Messung eine exakte Nullabgleichung der Außenluft erfolgen. Fehlerfreie Messungen sind nur möglich, wenn sich im gesamten Übertragungssystem keine Luftblasen befinden.

Um das Innenlumen des Katheters für den gesamten Meßvorgang frei zu halten, wurde die Kanüle im Nebenschluß über das Statham-Element mit einer 0,9 %igen NaCl-Lösung kontinuierlich gespült. Der im Nebenschluß mit einer handelsüblichen Perfusionsmanschette erzeugte Druck betrug 300 mmHg. Eine zwischen Statham-Element und Perfusionsmanschette geschaltete Druckreduziereinheit (Fa. Siemens) garantierte einen kontinuierlichen Durch-

fluß von ca 4 ml/60 min durch den Mikrokatheter. Mit der gewählten Versuchsanordnung war es möglich, den arteriellen Mikrokatheter beliebig lange offen zu halten.

Während der gesamten Untersuchungsdauer mußte mehrmals (lt. Gerätebeschreibung der Fa. Siemens) ein Nullabgleich durchgeführt werden. In Abbildung 2 ist die Meßanordnung schematisch dargestellt.

Die intraarteriell gemessenen Druckwerte wurden in einen Meßschrank (Minograph 800, Fa. Siemens) eingegeben. Jederzeit war eine oszillographische Kontrolle der Blutdruckkurve möglich. Über einen 8 Kanal-Düsen-schreiber wurden bei 50 mm/sec Vorschub systolischer und diastolischer Blutdruck sowie arterieller Mittel-druck registriert.

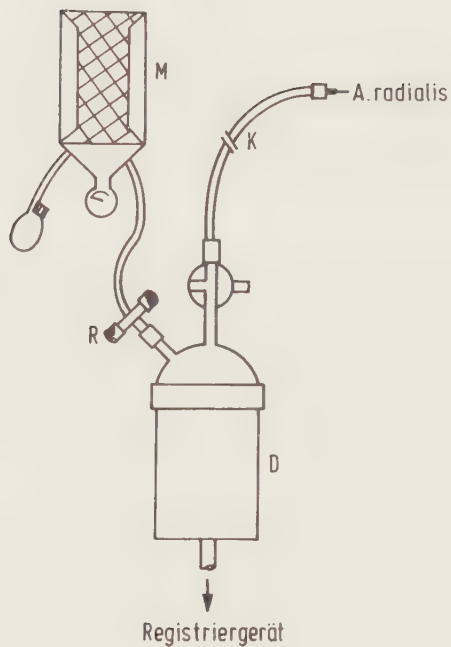


Abb. 2:

Schematische Darstellung der Meßgeräte zur Messung des arteriellen Blutdruckes.

D = Druckmeßwandler (Statham P 23 ID/3)

K = Katheter zur art. Punktion

M = Perfusionsmanschette

R = Reduziereinheit

3. 3. Bestimmung des Herzschlagvolumens und des Herzminutenvolumens

Schlagvolumen, Minutenvolumen und totaler peripherer Widerstand wurden mit Hilfe der Impedanzkardiographie gemessen (Minnesota Impedanz Cardiograph Modell 304 A Fa. IFM, Greenwich USA). Selbstklebende Aluminiummeßbänder (Fa. IFM, Greenwich USA) dienen bei diesem Verfahren als Elektroden.

Bei den Untersuchungen wird wie folgt vorgegangen: Elektrode 1 und 2 werden dem Probanden mit einem Mindestabstand von 3 cm sorgfältig um den Hals gelegt. Elektrode 3 und Elektrode 4 werden mit dem gleichen Mindestabstand von 3 cm an der unteren Thoraxapertur befestigt. Zusätzliches Auftragen von Elektrodenpaste ist nicht erforderlich. Die Elektrode 3 sollte ventral genau über dem Ansatz des Proc. xyphoideus zu liegen kommen. Beim Anlegen der Elektroden sollte stets darauf geachtet werden, daß der metallisch glänzende Streifen an allen Positionen der Haut dicht aufliegt. Die Enden der Elektrodenbänder werden umgeknickt und in entsprechender Reihenfolge mit den Klemmen des Patientenkabels versehen.

Über die Elektroden 1 und 4 wird ein konstanter sinusförmiger Wechselstrom von 100 kHz bei 4 mA in longitudinaler Richtung durch den Thorax geschickt. Aus diesem Strom entsteht durch die Impedanz des Thorax zwischen den Elektroden 2 und 3 eine Spannung, die von hier an einen linearen Verstärker mit hochohmigem Eingang geleitet wird. In weiteren elektronischen Schaltkreisen erfolgt die Verarbeitung des aufgenommenen Signals zu dZ, was der Änderung der Impedanz während der Herzaktion entspricht. Bei konstanter Stromstärke I

ist gemäß $I = U/Z$ die Spannung U proportional der Impedanz Z . Aus der Änderung der Impedanz Z wird mit Hilfe eines Differenziergliedes die erste Ableitung nach der Zeit dZ/dt gebildet und gleichzeitig die Grundimpedanz Z_0 digital angezeigt. Die durch die Elektroden 2 und 3 abgegriffenen Spannungsänderungen sind somit Ausdruck der durch die zyklischen Herzaktionen hervorgerufenen elektrischen Leitfähigkeit im Thorax.

Die elektrische Leitfähigkeit von Geweben hängt von der Zahl der vorhandenen Ionen ab. Da die Konzentration der Ionen in der extrazellulären Flüssigkeit nahezu konstant ist, besteht eine Beziehung zwischen elektrischer Leitfähigkeit und Volumen der Extrazellularflüssigkeit. Die Änderung der elektrischen Leitfähigkeit ist daher Ausdruck einer Volumenänderung. (Abb. 3)

Zur Berechnung des Schlagvolumens wurde die maximale negative Impedanzänderung $(dZ/dt) \times \min$ aus der dZ/dt -Kurve abgelesen. Die von Kubicek angegebene Formel für das Schlagvolumen (37) lautet:

$$SV = V = \varphi \times \frac{L^2}{Z_0} \times T \times (dZ/dt)_{\min}$$

φ entspricht dem spezifischen Widerstand des Blutes * bei 100 kHz. L ist der mittlere Abstand (cm) der Elektroden 2 und 3, dorsal und ventral gemessen.

* φ ist abhängig vom Haematokritwert des Blutes. Bei größeren Abweichungen des Haematokrits vom Normalwert ist die Verwendung eines aus Tabellen ablesbaren Korrekturfaktors zu empfehlen. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde den Vorschlägen von Pommerantz (58) und denen des Herstellers entsprechend ein konstanter Wert von 135 Ohm/sec verwendet.

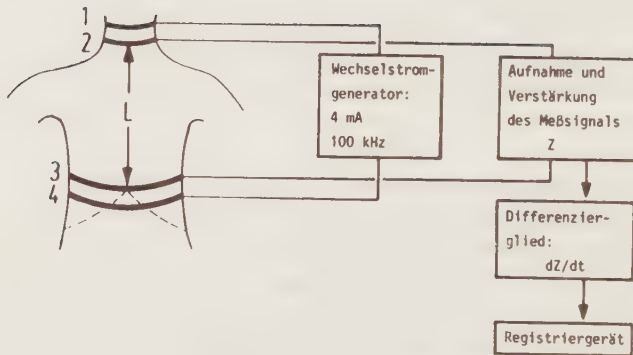


Abb. 3:

Schematische Darstellung des Meßsystems zur Bestimmung des Herzschlagvolumens mittels der Impedanzkardiographie.

Z_0 ist die Grundimpedanz (Ohm) zwischen den Elektroden 2 und 3. $(dZ/dt)_{\min}$ ist der minimale Wert des ersten Differentialquotienten von Z während der Herzaktion, gemessen in Ohm/sec. T entspricht der Austreibungszeit in Sekunden, gemessen vom Schnittpunkt der Eichkurvennulllinie mit dem Beginn des Steilanstieges der dZ/dt -Kurve bis zum Aortenklappenschluß, der mit dem 2. Herzton registriert wurde. Ein automatischer Abbruchkreis im

Impedanzkardiographen sorgt für eine konstante Nulllinie von Z. Nach jeder Messung muß die Eichkurve registriert werden, um die Nulllinie der dZ/dt -Kurve sowie die Größe der dZ/dt - Ausschläge exakt bestimmen zu können.

Um beim Registriervorgang der Impedanzänderung ein Auswandern auf der Nulllinie zu verhindern, wurde jeder Proband angehalten, in Expiration für etwa 10 bis 15 sec, den Atem anzuhalten. Der Papiervorschub betrug bei der Registrierung 50 mm/sec. Synchron zur Registrierung wurde vom Untersucher der minimale Wert von Z_0 an der Digitalanzeige abgelesen.

Die Größe L, der mittlere Abstand zwischen den Elektroden 2 und 3 (cm), geht mit $1/L^2$ in die Formel nach Kubicek ein. Um genaue Absolutwerte zu erhalten, wird der mittlere Abstand (dorsal und ventral mittels Bandmaß am aufrecht stehenden Patienten gemessen) bei der Berechnung des Schlagvolumens zu Grunde gelegt.

Die Aufzeichnung des Phonokardiogramms war für die Berechnung von T erforderlich. Die Registrierung (bei einer Frequenzabstimmung von m1 oder m2 und einem Vorschub von 50 mm/sec) gestattet, daß der Aortenklappenschluß am ersten Segment des zweiten Herztons abgelesen werden kann. Errichtet man auf der Nulllinie der Impedanzkurve ein Lot, welches durch das Aortensegment des II. Herztones läuft, läßt sich aus dem Abstand der beiden Schnittpunkte auf der Nulllinie der Impedanzkurve die Austreibungs-dauer T (sec) ermitteln.

Die EKG-Aufzeichnungen waren für die Berechnung des Herzminutenvolumens und darüber hinaus für die Patientenüberwachung erforderlich. (Abb. 4)

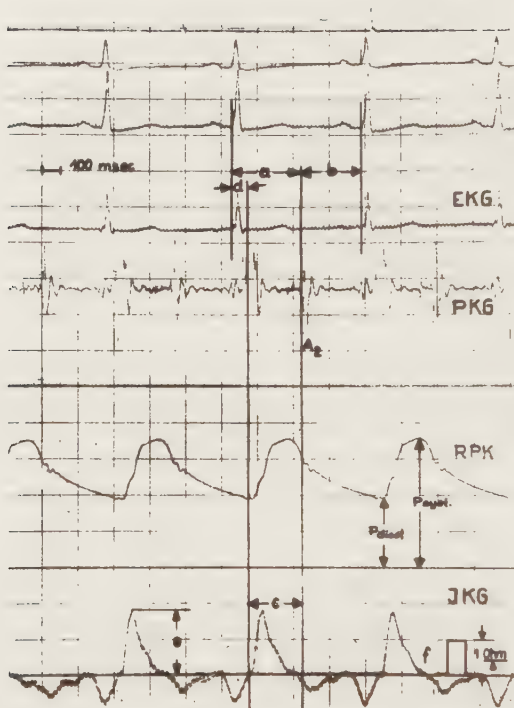


Abb. 4:

Graphische Darstellung der Meßparameter.

Originalkurve des Elektro- (EKG), Phono- (PKG) und des Impedanzkardiogramms (IKG) sowie der Radialis-puls-kurve (RPK).

a = Systole, b = Diastole, c = Austreibungszeit,
 d = Anspannzeit, e = max. Impedanzänderung (dZ/dt),
 f = Impedanzzeichensignal, A_2 = Aortensegment II. Herzton

Das Herzminutenvolumen wird durch Multiplikation des Schlagvolumens mit der Herzfrequenz berechnet. Um respiratorische Veränderungen der Herzfrequenz synchron zur Impedanzmessung zu erfassen, wurden die Wilson-Ableitungen registriert. Die Berechnung der Herzfrequenz erfolgte an Hand von sechs Herzzeitintervallen, die gleichzeitig zur Impedanzmessung bei expiratorischer Apnoe aufgezeichnet und mit dem EKG-Lineal ausgemessen wurden.

3. 4. Bestimmung des totalen peripheren Widerstandes

Der totale periphere Widerstand TPW (= gesamtperipherer Widerstand) errechnet sich nach der Formel:

$$R = \frac{p}{Q}$$

Dabei ist p der arterielle Mitteldruck ($p = p_{\text{Aorta}} - p_{\text{re. Vorhof}}$). Q entspricht dem Durchfluß in l/min.

Der Durchfluß Q entspricht dem Herzminutenvolumen, welches aus dem impedanzkardiographisch bestimmten Herzschlagvolumen und der Herzfrequenz unter Berücksichtigung der Körperoberfläche berechnet wurde.

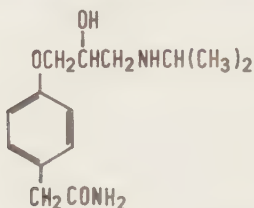
Im m/gr/sec - System gilt (66) vereinfacht die Formel:

$$R = 80 \times \frac{p}{Q} \text{ (dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}\text{)}$$

4. Beta-Sympathikolytikum Atenolol

Atenolol (I.C.I. 66 082) TENORMIN®

4-(2'-Hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)phenyl acetamide



Molekularformel: C₁₄H₂₂N₂O₃

Molekulargewicht: 266

Abb. 5:

Strukturformel, Molekularformel und Molekulargewicht
von Atenolol (ICI 66 082)

Atenolol ist ein neues Beta-Sympathikolytikum welches
eine hohe Affinität zu den Beta-I-Rezeptoren aufweist (67).

Wie bei anderen Beta-I-Rezeptorenblockern ist die kardio-
selektive Wirkung von Atenolol dosisabhängig (75). Die
Beta-II-Rezeptorenblockade in der Kreislaufperipherie
und am Bronchialsystem muß bei höherer Dosierung berück-
sichtigt werden.

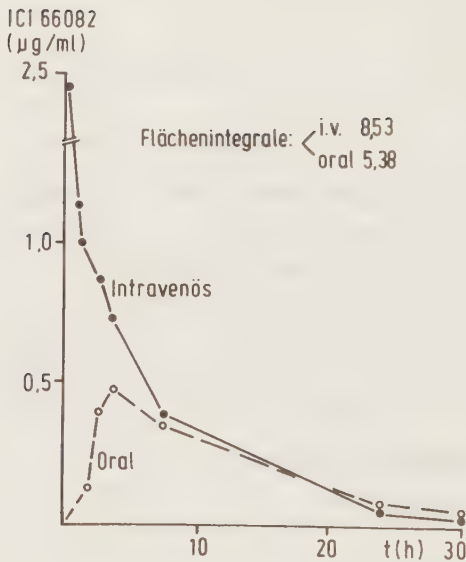


Abb. 6:

Plasmakonzentration nach oraler und intravenöser Gabe von 50 mg Atenolol (76).

Auf Grund der fehlenden sympathikomimetischen Eigenwirkung (ISA = Intrinsic-Sympathikomimetic-Activity) reduziert Atenolol die myokardiale Kontraktionskraft stärker als Beta-Sympathikolytika ohne ISA (12, 17, 18, 19, 32, 70).

Nach oraler Verabreichung von 50 mg Atenolol beträgt die Halbwertszeit $t/2 = 7 \text{ h}$. Auf Grund des Plasmakurvenverlaufes ergibt sich eine Resorptionsquote von 50 % der verabreichten Dosis. Da 45 % der verabreichten Dosis

unverändert ausgeschieden werden (76), ergibt sich eine renale Ausscheidungsquote von 90 %.

Da Atenolol infolge seiner chem. Struktur eine Substanz ohne Lipophilität ist, weist es keine membranstabilisierenden Eigenschaften (21, 22) auf.

5. Ergebnisse

5. 1. Arterieller Blutdruck nach 10 mg Atenolol i. v.

5. 1. 1. Normotone Kontrollpersonen

Die intravenöse Applikation von 10 mg Atenolol blieb bei allen Kontrollpersonen ohne Einfluß auf das Blutdruckverhalten. Zu keinem Versuchszeitpunkt ergaben sich signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten, die $141,7 \pm 14,4$ mm Hg für den systolischen, $77,8 \pm 8,7$ mm Hg für den diastolischen und $102,8 \pm 11,2$ mm Hg für den arteriellen Mitteldruck betrug. (Abb. 7 und 8)

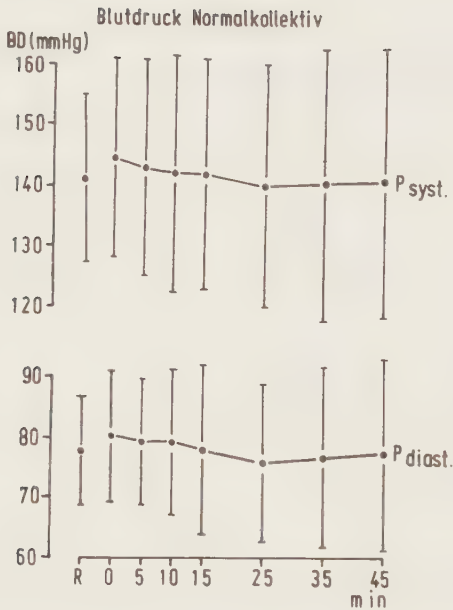


Abb. 7:
Systolischer ($p_{\text{syst.}}$) und diastolischer ($p_{\text{diast.}}$) Blutdruck
(mm Hg) bei normotonen Kontrollpersonen ($n = 9$) nach
intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

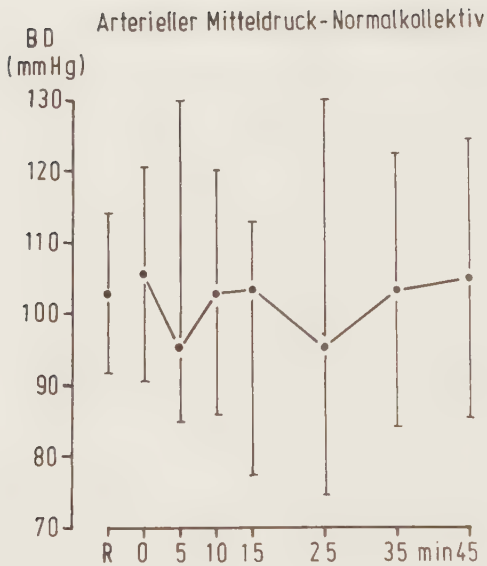


Abb. 8:

Arterieller Mitteldruck (mm Hg) bei normotonen Kontrollpersonen ($n = 9$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

5. 1. 2. Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie

Die bei den Hochdruckkranken erhöhten Ausgangswerte fielen nach der intravenösen Verabreichung von 10 mg Atenolol signifikant ab. Die für den systolischen Druck nach 25, 35 und 45 Minuten gemessenen Werte von $183,4 \pm 29,4$ mm Hg, $183,8 \pm 28,3$ mm Hg und $183,4 \pm 27,2$ mm Hg waren im Vergleich zu dem unter Ruhebedingungen registrierten Ausgangsdruck von $196,6 \pm 30,8$ mm Hg signifikant niedriger ($p < 0,001$). Der diastolische Druck, der vor der Verabreichung von Atenolol $102,5 \pm 13,9$ mm Hg betrug, fiel auf $96,6 \pm 14,7$ mm Hg nach 25 und auf $95,0 \pm 14,6$ mm Hg nach 35 Minuten signifikant ab ($0,05 > p > 0,01$).

Der arterielle Mitteldruck von $134,7 \pm 18,9$ mm Hg lag nach der intravenösen Atenolol-Applikation bereits ab der 10. Minute signifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0,001$). Dies trifft auch für alle übrigen Werte bis zum Ende des akuten Versuches zu. (Abb. 9 und 10)

Bei getrennter Betrachtung von Patienten mit essentieller und Kranken mit renaler Hypertonie fallen einige Besonderheiten auf.

Während bei Patienten mit essentieller Hypertonie systolischer, diastolischer und arterieller Mitteldruck durch Atenolol wirksam gesenkt werden konnten, war bei den Kranken mit renaler Hypertonie lediglich ein Abfall des systolischen Blutdrucks zu beobachten. Die Werte für den arteriellen Mitteldruck und den diastolischen Druck blieben hingegen weitgehend konstant und ergaben im Vergleich zu den Ausgangspositionen keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Patienten mit essentieller Hypertonie betrugen die unter Ruhebedingungen gemessenen Ausgangswerte für den systolischen Blutdruck 180,0 mm Hg (165,0 bis 210,0 mm Hg), für den diastolischen Blutdruck $97,5 \pm 10,9$ mm Hg und für den arteriellen Mitteldruck $126,0 \pm 12,9$ mm Hg. (Abb. 11 und 12)

Die Patienten mit renaler Hypertonie hatten Ausgangswerte von $217,5 \pm 40,7$ mm Hg für den systolischen, 107,5 mm Hg (95,0 bis 140,0 mm Hg) für den diastolischen und $149,2 \pm 19,3$ mm Hg für den arteriellen Mitteldruck. (Abb. 13 und 14)

Für die Patienten mit essentieller Hypertonie ergaben sich im Vergleich zu den unter Ruhebedingungen gemessenen systolischen Blutdruckwerten nach 15 ($0,05 > p > 0,01$), 25 ($p < 0,01$) und nach 35 Minuten ($0,05 > p > 0,01$) signifikant niedrigere Werte.

Der diastolische Blutdruck war nach 25 und 35 Minuten ($0,05 > p > 0,01$), der arterielle Mitteldruck bereits 5 Minuten nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol bis zum Ende der Untersuchung signifikant erniedrigt ($0,05 > p > 0,01$).

Bei den Patienten mit renaler Hypertonie zeigte sich nach 25 und 35 Minuten ($0,05 > p > 0,01$) sowie nach 45 Minuten ($p < 0,01$) ein signifikanter Abfall des systolischen Blutdrucks.

Beim Vergleich des bei Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie nach akuter Betablockade gefundenen Blutdruckverhaltens ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Dies trifft sowohl für den systolischen und diastolischen als auch für den arteriellen Mitteldruck zu.

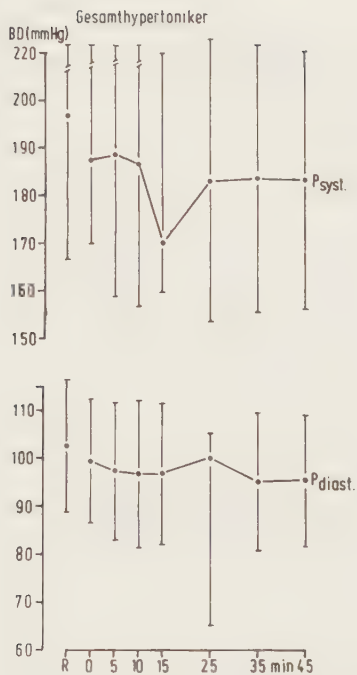


Abb. 9:

Systolischer ($p_{\text{syst.}}$) und diastolischer ($p_{\text{diast.}}$) Blutdruck (mm Hg) beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n = 16$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

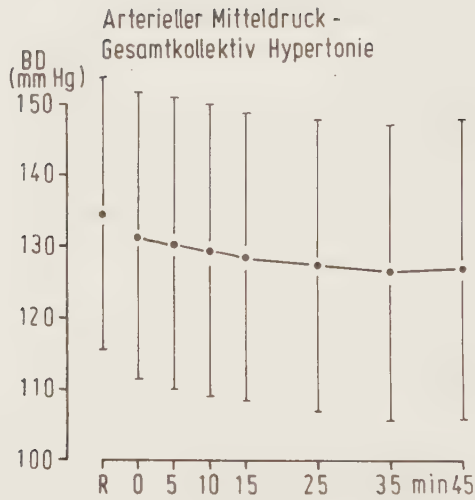


Abb. 10:

Arterieller Mitteldruck (mm Hg) beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n = 16$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

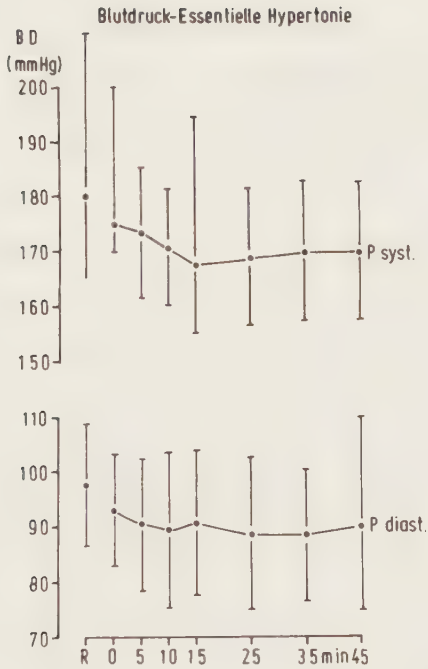


Abb. 11:

Systolischer ($p_{\text{syst.}}$) und diastolischer ($p_{\text{diast.}}$) Blutdruck (mm Hg) bei Patienten mit essentieller Hypertonie ($n = 10$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

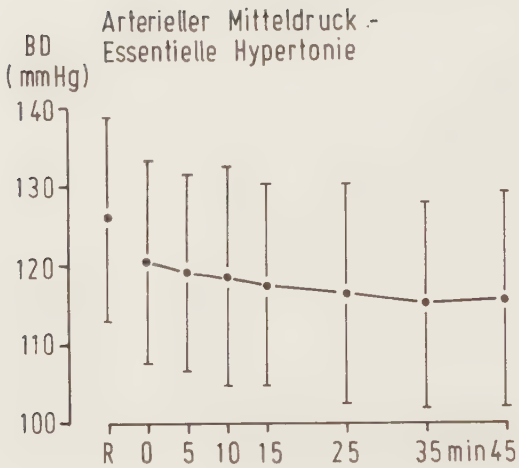


Abb. 12:

Arterieller Mitteldruck (mm Hg) bei Patienten mit essentieller Hypertonie ($n = 10$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

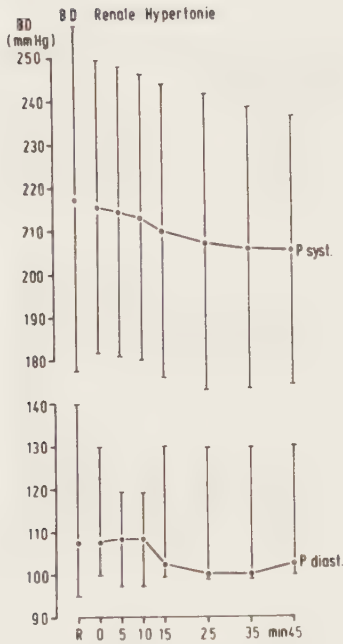


Abb. 13:

Systolischer ($p_{\text{syst.}}$) und diastolischer ($p_{\text{diast.}}$) Blutdruck (mm Hg) bei Patienten mit renaler Hypertonie ($n = 6$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

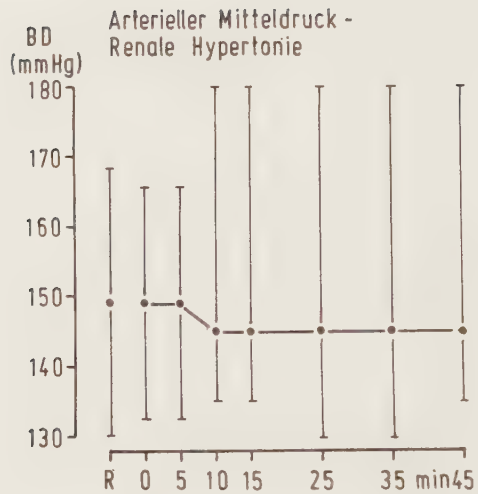


Abb. 14:

Arterieller Mitteldruck (mm Hg) bei Patienten mit renaler Hypertonie ($n = 6$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

Um das Ausmaß des Blutdruckabfalls in Abhängigkeit von der Höhe der jeweils gemessenen Ausgangswerte zu prüfen wurden die Korrelationskoeffizienten beim Kollektiv der Hochdruckkranken berechnet. Hierbei fand sich kein linearer Zusammenhang ($p > 0,05$) zwischen maximaler Blutdrucksenkung und den unter Ruhebedingungen registrierten Werten. Der Korrelationskoeffizient ergab $r(xy) = -0,601$, die Gleichung der Regressionsgeraden lautete: $y = -0,601x + 7,32$ (Abb. 15)

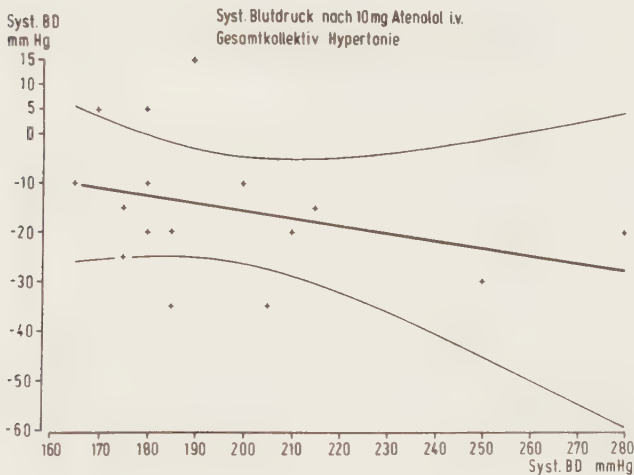


Abb.15:

Verhalten des syst. Blutdrucks ($p_{\text{syst.}}$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n = 16$) in Abhängigkeit von der Ausgangslage unter Ruhebedingungen.

5. 2. Herzfrequenz nach 10 mg Atenolol i. v.

5. 2. 1. Normotone Kontrollpersonen

Nach intravenöser Verabreichung von Atenolol kam es bei allen Versuchsteilnehmern mit Normotonie zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz ($p < 0,001$). Die deutlichste Frequenzsenkung wurde 10 und 15 Minuten nach der Injektion beobachtet. Die Ausgangsfrequenz von $70,2 \pm 14,0$ pro Minute fiel unter der akuten Betablockade auf $61,0 \pm 10,2$ pro Minute ab. Bei einem Patienten kam es zu einer Sinusbradykardie von weniger als 50 Herzaktionen pro Minute. (Abb. 16)

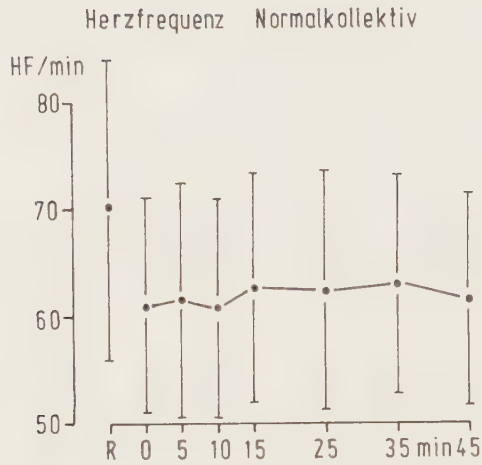


Abb. 16:

Herzfrequenz pro Minute bei normotonen Kontrollpersonen ($n = 9$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

5. 2. 2. Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie

Beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken fiel die Herzfrequenz von $75,1 \pm 9,4$ pro Minute auf $60,1 \pm 7,1$ pro Minute ab. (Abb. 17)

Wie beim Kontrollkollektiv war die stärkste Wirkung nach 10 und 15 Minuten zu verzeichnen.

Bei Aufteilung der Hochdruckkranken in Patienten mit essentieller und solche mit renaler Hypertonie konnten keine signifikanten Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf die Betablockade festgestellt werden.

Für die Kranken mit essentieller Hypertonie ergab sich ein Abfall der Herzfrequenz von 72,6 pro Minute auf $58,9 \pm 5,2$ pro Minute, für die Patienten mit renalem Hochdruck ein Abfall von $74,7 \pm 12,3$ pro Minute auf $62,8 \pm 9,8$ pro Minute. (Abb. 18 und 19)

In beiden Gruppen trat die maximale Frequenzsenkung wieder nach 10 und 15 Minuten auf. Bei zwei Patienten mit essentieller und bei einem Patienten mit renaler Hypertonie kam es zu einer bradycarden Herzschlagfolge mit einer Frequenz unter 50 pro Minute.

Der Gruppenvergleich ergab zwischen den vier untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Anhand der Berechnung von Korrelationskoeffizienten konnte nachgewiesen werden, daß die frequenzsenkende Wirkung von Atenolol bei Hochdruckkranken mit der Höhe der jeweiligen Ausgangsfrequenz zunimmt.

Der hierfür ermittelte Regressionskoeffizient betrug $b(xy) = -0,403$, die Gleichung der Regressionsgeraden ergab $y = -0,403x + 14,53$. (Abb. 20)

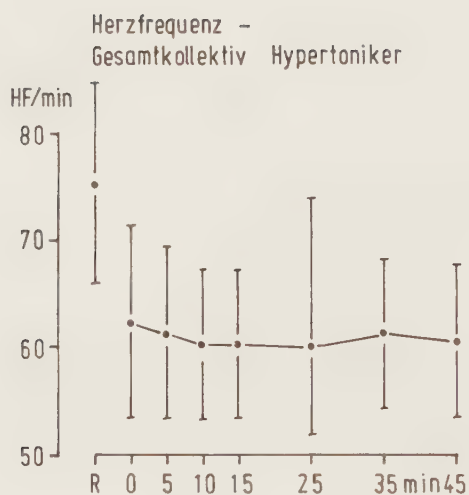


Abb. 17:

Herzfrequenz pro Minute beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken (n = 16) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

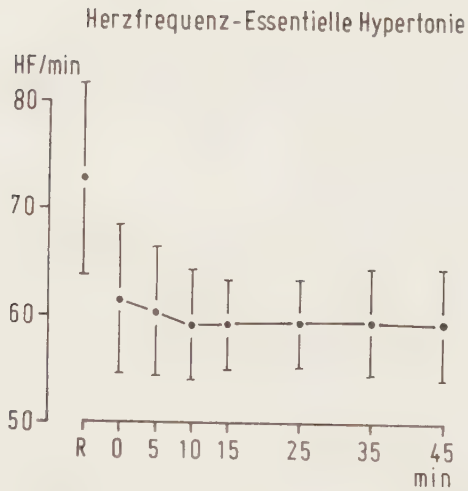


Abb. 18:

Herzfrequenz pro Minute bei Patienten mit essentieller Hypertonie ($n = 10$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

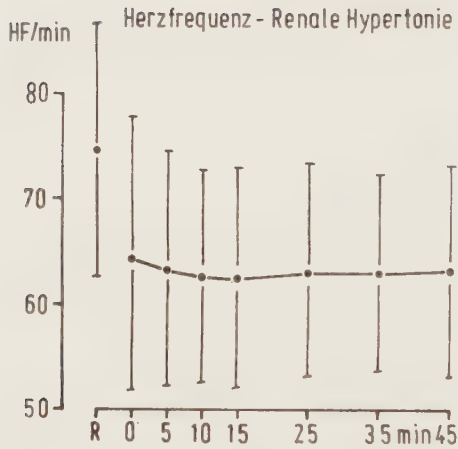


Abb. 19:

Herzfrequenz pro Minute bei Patienten mit renaler Hypertonie ($n = 6$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

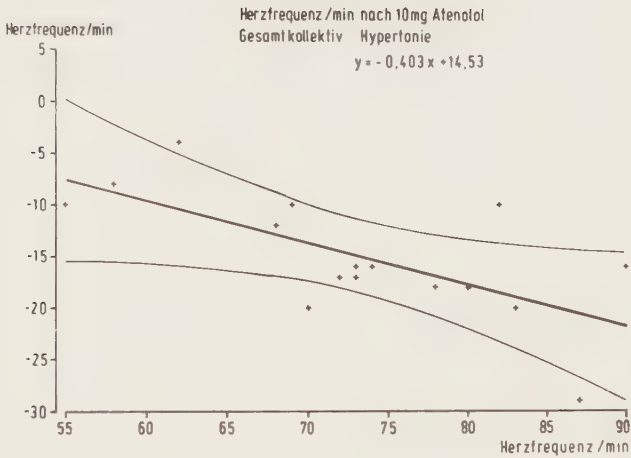


Abb. 20:

Senkung der Herzfrequenz pro Minute in Korrelation zur Ausgangsfrequenz unter Ruhebedingungen nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken (n = 16).

$$b(xy) = -0,403; y = -0,403x + 14,53$$

5. 3. Schlagvolumenindex (SVI) nach 10mg Atenolol i. v.

5. 3. 1. Normotone Kontrollpersonen

Der Schlagvolumenindex (SVI), der sich aus dem Schlagvolumen pro Herzaktion und der Körperoberfläche errechnet (Tab. 2), ergab für herzkreislaufgesunde Kontrollpersonen unter Ruhebedingungen $54,1 \pm 11,2 \text{ ml/m}^2$. Nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol kam es zu keiner signifikanten Änderung des Schlagvolumenindex. (Abb. 21)

5. 3. 2. Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie

Für das Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n = 16$) betrug der Schlagvolumenindex $41,1 \pm 11,8 \text{ ml/m}^2$. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie ($n = 10$) errechnete sich ein Schlagvolumenindex von $40,8 \pm 13,5 \text{ ml/m}^2$, während bei Patienten mit renaler Hypertonie ($n = 6$) der Schlagvolumenindex $41,5 \pm 8,4 \text{ ml/m}^2$ betrug.

Bei keiner dieser Gruppen kam es nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol zur signifikanten Änderung des Schlagvolumenindex in Bezug auf die Ausgangswerte. (Abb. 22, 23 und 24)

45 Minuten nach der akuten Beta-Blockade waren Gruppenunterschiede nachweisbar. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv und zur Patientengruppe mit essentieller Hypertonie war der Schlagvolumenindex bei den Patienten mit renalem Hochdruck signifikant höher ($0,05 > p > 0,01$).

Eine für das Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken vorgenommene Regressionsanalyse ($r(xy) = -0,273$; $y = -0,273x + 14,88$) ergab keine lineare Korrelation zwischen den unter Ruhebedingungen und Beta-Blockade gemessenen Indexwerten. (Abb. 25)

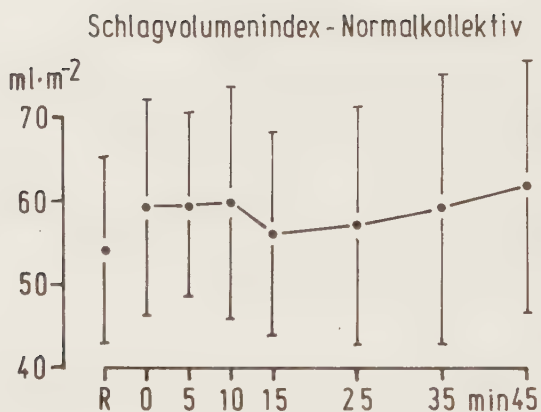


Abb. 21:

Schlagvolumenindex (SVI) ml/m^2 bei normotonen Kontrollpersonen ($n = 9$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

Schlagvolumenindex-
Gesamtkollektiv Hypertonie

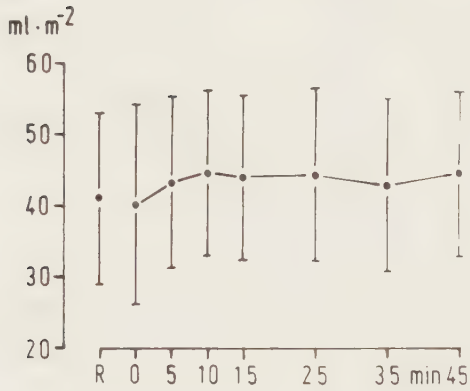


Abb. 22:

Schlagvolumenindex (SVI) ml/m² beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken (n = 16) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

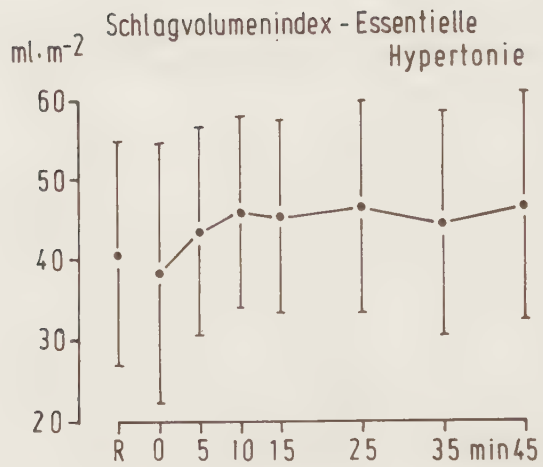


Abb. 23:

Schlagvolumenindex (SVI) ml/m² bei Patienten mit essentieller Hypertonie (n = 10) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

Schlagvolumenindex-Renale Hypertonie

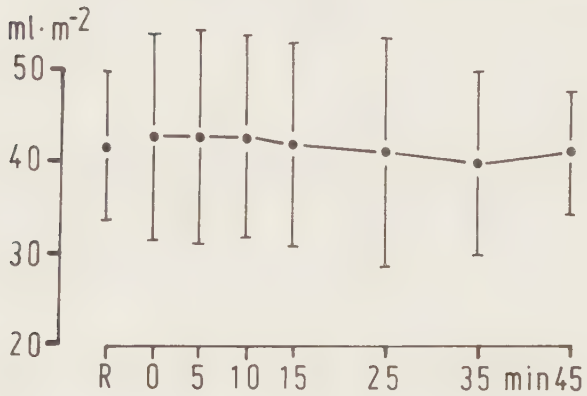


Abb. 24:

Schlagvolumenindex (SVI) ml/m^2 bei Patienten mit renaler Hypertonie ($n = 6$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

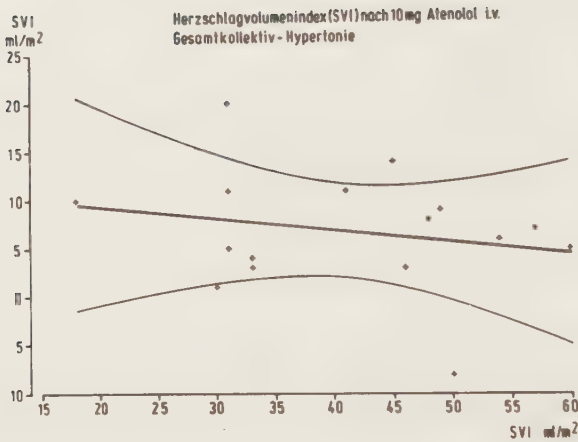


Abb. 25:

Veränderungen des Herzschlagvolumenindex (SVI) ml/m² nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol in Korrelation zur Höhe des Herzschlagvolumenindex (SVI) ml/m² unter Ruhebedingungen beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken (n = 16).

$$r(xy) = -0,273; y = -0,273x + 14,88$$

5. 4. Herzminutenvolumenindex (HMVI) nach
10 mg Atenolol i. v.

5. 4. 1. Normotone Kontrollpersonen

Der Herzminutenvolumenindex (HMVI) errechnet sich aus dem Schlagvolumenindex pro Herzaktion (ml/m^2) und der Herzfrequenz pro Minute.

Unter Basalbedingungen wurden für normotone Kontrollpersonen $3,70 \pm 0,76 \text{ l/min} \times \text{m}^2$ errechnet. Nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol blieb dieser Wert weitgehend konstant. Die statistische Auswertung der Ergebnisse ergab für den gesamten Versuchsablauf keine signifikanten Unterschiede. (Abb. 26)

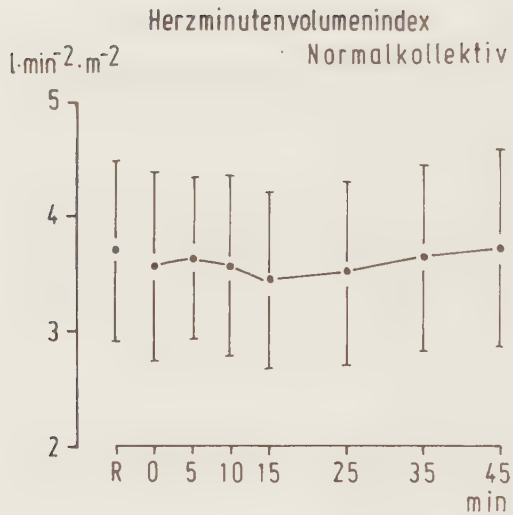


Abb. 26:

Herzminutenvolumenindex (HMVI) $\text{l}/\text{min} \times \text{m}^2$ bei normotonen Kontrollpersonen ($n = 9$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

5. 4. 2. Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie

Zu Beginn der Untersuchungen betrug der Herzminutenvolumenindex für das Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken $2,94 \pm 0,72 \text{ l/min} \times \text{m}^2$.

5, 15 und 35 Minuten nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol kam es zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,01$). Im weiteren Verlauf des Versuches blieb der Herzminutenvolumenindex signifikant unter dem Ausgangswert ($0,05 > p > 0,01$). (Abb. 27)

Bei getrennter Betrachtung aller Patienten fiel auf, daß es bei Hochdruckkranken mit essentieller Hypertonie zu keiner signifikanten Reduktion des Herzminutenvolumenindex kam. Unter Ruhebedingungen wurden für Patienten mit essentieller Hypertonie $2,89 \pm 0,85 \text{ l/min} \times \text{m}^2$ gemessen. (Abb. 28)

Für Patienten mit renaler Hypertonie wurde unter Ruhebedingungen ein Herzminutenvolumenindex von $3,03 \pm 0,47 \text{ l/min} \times \text{m}^2$ nachgewiesen. Dieser Wert fiel bereits 10 Minuten nach Atenolol-Gabe signifikant ab. Auch in der weiteren Versuchsdauer blieb der Herzminutenvolumenindex bei den Patienten mit renaler Hypertonie unter dem Ausgangswert bei Ruhebedingungen ($0,05 > p > 0,01$). (Abb. 29)

Beim Vergleich des Gesamtkollektives der Hochdruckkranken mit den normotonen Probanden zeigte sich 35 Minuten nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol ein signifikant erniedrigter Herzminutenvolumenindex ($0,05 > p > 0,01$) der Hochdruckkranken.

Zum gleichen Zeitpunkt war der Herzminutenvolumenindex der Patienten mit renaler Hypertonie niedriger als der Herzminutenvolumenindex des normotonen Kontrollkollektives ($0,05 > p > 0,01$). Nach 35 Minuten lag der Herzminutenvolumenindex der Patienten mit renaler Hypertonie signifikant ($0,05 > p > 0,01$) unter dem Herzminutenvolumenindex des Gesamtkollektives der Hochdruckkranken und der Patienten mit essentieller Hypertonie.

Bei der Regressionsanalyse zeigte sich, daß der Abfall des Herzminutenvolumenindex beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken eine gute Korrelation mit der Höhe des jeweiligen Ausgangswertes ergab. Dabei fand sich für $r(yx) = -0,293$ und $y = -0,293x + 0,315$. (Abb. 30)

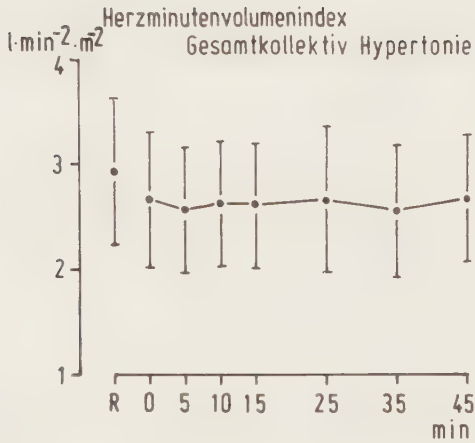


Abb. 27:

Herzminutenvolumenindex (HMVI) $\text{l/min} \times \text{m}^2$ beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n = 16$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

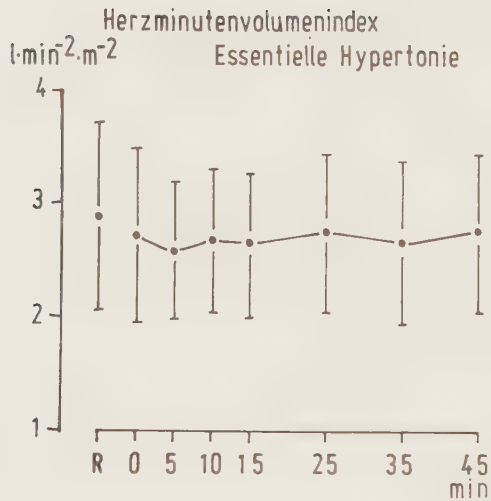


Abb. 28:

Herzminutenvolumenindex (HMVI) $\text{l}/\text{min} \times \text{m}^2$ bei
Patienten mit essentieller Hypertonie ($n = 10$)
nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

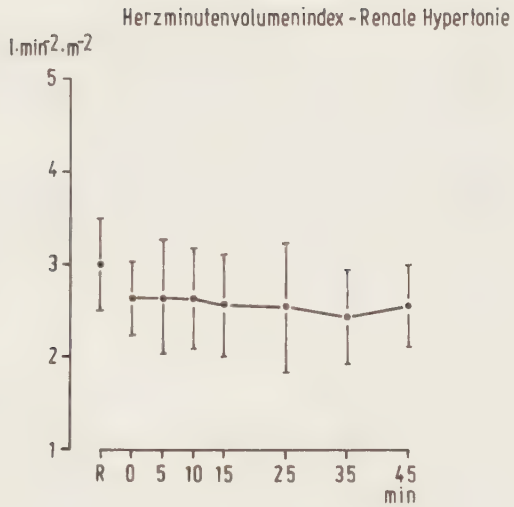


Abb. 29:

Herzminutenvolumenindex (HMVI) $\text{l/min} \times \text{m}^2$ bei Patienten mit renaler Hypertonie ($n = 6$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

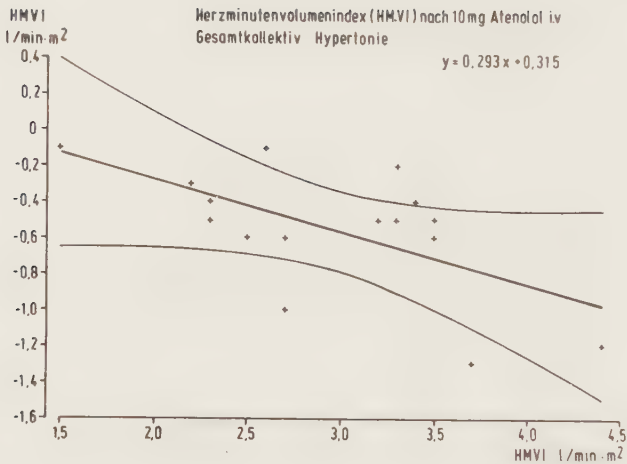


Abb. 30:

Veränderungen des Herzminutenvolumenindex (HMVI) $\text{l/min} \times \text{m}^2$ nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol in Korrelation zur Höhe des Herzminutenvolumenindex (HMVI) $\text{l/min} \times \text{m}^2$ unter Ruhebedingungen beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n = 16$).

$r(xy) = -0,293; y = -0,293x + 0,315$

5. 5. Totaler peripherer Widerstand (TPW) nach
 10 mg Atenolol i. v.

5. 5. 1. Normotone Kontrollpersonen

Unter Ruhebedingungen betrug der totale periphere Widerstand bei der Gruppe der normotonen Kontrollpersonen $1179,10 \pm 289,30 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$.

Nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol konnte keine signifikante Änderung ($p > 0,050$) des durchschnittlichen Basalwertes festgestellt werden. (Abb. 31)

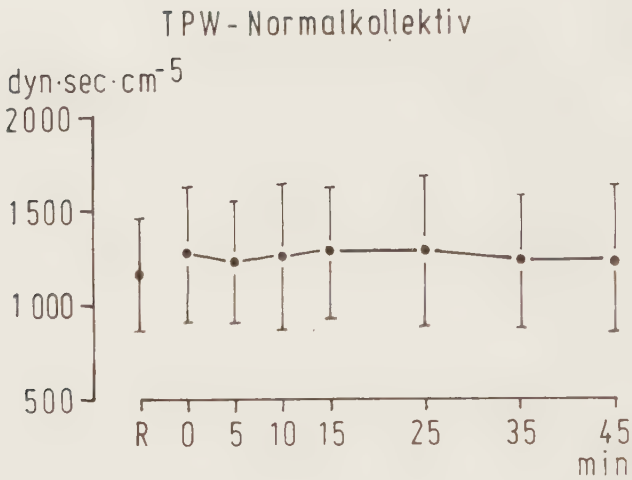


Abb. 31:

Totaler peripherer Widerstand (TPW) dyn x sec x cm⁻⁵
bei normotonen Kontrollpersonen (n = 9) nach intravenöser
Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

5. 5. 2. Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie

Für das Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken betrug der Ausgangswert $r = 2086,0 \pm 639,8 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$, für die Patienten mit essentieller Hypertonie $r = 2016,9 \pm 745 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$, für die Kranken mit renaler Hypertonie $r = 2201,2 \pm 450,9 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$. (Abb. 32, 33, 34)

Auch bei den Hochdruckkranken ließ sich nach Atenololgaben keine signifikante Änderung des totalen peripheren Widerstandes feststellen.

Im Gruppenvergleich zwischen essentiellen und renalen Hochdruckkranken stieg der totale periphere Widerstand bei den Patienten mit renaler Hypertonie 5, 15 und 25 Minuten nach Atenololverabreichung höher an als bei den Patienten mit essentieller Hypertonie ($0,05 > p > 0,01$). Auch 10, 35 und 45 Minuten nach akuter Betablockade war der Anstieg des totalen peripheren Widerstandes bei den Patienten mit renaler Hypertonie signifikant höher ($p < 0,01$).

Die für die Kranken mit renaler Hypertonie durchgeführte Berechnung des Korrelationskoeffizienten zeigte keinen Zusammenhang zwischen Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes und der Größe des jeweiligen Ausgangswertes vor der Betablockade.

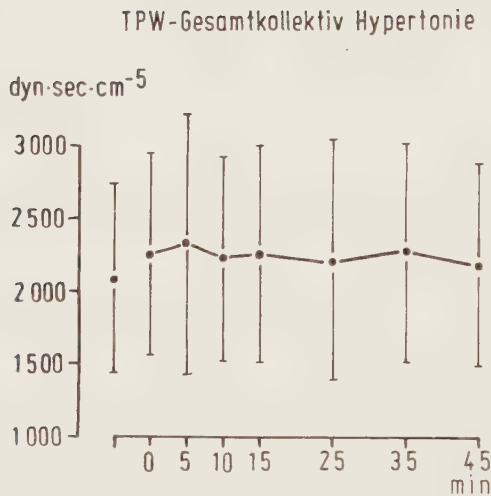


Abb. 32:

Totaler peripherer Widerstand (TPW) dyn x sec x cm⁻⁵
beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken (n = 16)
nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol

TPW Essentielle Hypertonie

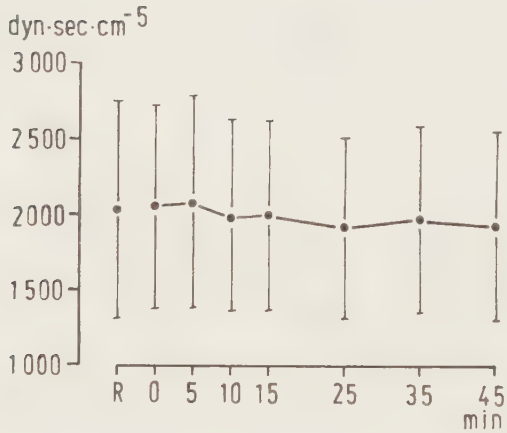


Abb. 33:

Totaler peripherer Widerstand (TPW) dyn x sec x cm⁻⁵
bei Patienten mit essentieller Hypertonie (n = 10)
nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

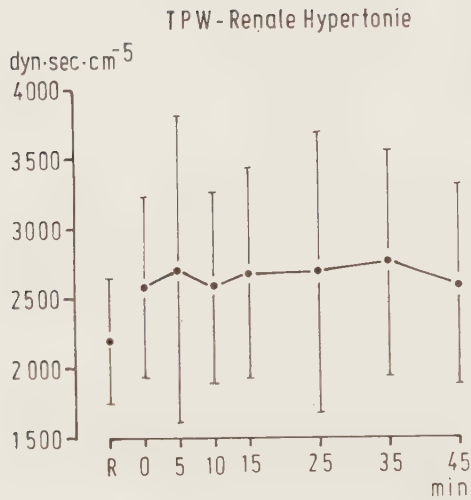


Abb. 34:

Totaler peripherer Widerstand (TPW) $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$
bei Patienten mit renaler Hypertonie ($n = 6$) nach
intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol.

6. Diskussion

Die Bestimmung des Herzminutenvolumens und die des Herzschlagvolumens ist mit invasiven (Thermodilutionsmethode, Fick'sche Methode) und nichtinvasiven Methoden (Farbstoffverdünnung, sphymographische Methoden) möglich. Für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fragen erschien es gerechtfertigt, die nichtinvasive Technik der Impedanzkardiographie zu wählen.

Die Anwendung der invasiven Fick'schen Methode wäre mit dem Nachteil belastet gewesen, die nach β -Blockade vorgenommenen Messungen der Kreislaufparameter durch eine vermehrte Katecholaminfreisetzung zu stören. Darüberhinaus lassen sich kurzzeitige Änderungen des Herzminutenvolumens nur schwer erfassen, da es sich bei den Meßergebnissen um über 2 bis 3 Minuten gemittelte Werte handelt. Nach Angaben von Siegenthaler steigt die Meßgenauigkeit bei der Fick'schen Methode mit zunehmendem Herzminutenvolumen (66). Da bei Patienten mit essentieller Hypertonie im Anfangsstadium der Erkrankung häufig ein erhöhtes Herzminutenvolumen vorliegt, wurde auf die Anwendung dieses Verfahrens verzichtet.

Auch bei der Thermodilutionsmethode, bei der das Einführen eines Rechtsherzkatheters erforderlich ist, muß mit einer länger persistierenden Erhöhung des Sympathikotonus gerechnet werden. Deshalb wurden die Untersuchungen mit der nichtinvasiven Methode der Impedanzkardiographie durchgeführt.

Obwohl ein endgültiges Urteil über die Brauchbarkeit der Methode zur Bestimmung des Herzminuten- und des Herzschlagvolumens noch aussteht (27, 29, 35, 40, 50, 69),

sind die Vorteile der Impedanzkardiographie für Trendmessungen von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt worden (16, 29, 41, 42, 53). Beim Vergleich dieser nichtinvasiven und anderer invasiver Techniken wird die Aussagekraft der impedanzkardiographisch ermittelten Absolutwerte von einigen Autoren einschränkend beurteilt. Dies scheint in besonderem Maße für eine Reihe von Herzkrankheiten Gültigkeit zu haben. Lang und Mitarbeiter wiesen auf unzuverlässige Absolutwerte des Impedanzverfahrens bei Shuntvitien, Rhythmusstörungen und Herzklappenfehlern hin (42). Auch intrathorakale Flüssigkeitsansammlungen, wie sie bei pulmonaler Stauung infolge von Herzinsuffizienz und Ergußbildungen vorkommen, verfälschen aufgrund der erzeugten Widerstandserhöhung die impedanzkardiographisch gemessenen Absolutwerte des Herzminutenvolumens.

Von Nechwatal wurde festgestellt, daß die mit der Impedanzkardiographie gemessenen Absolutwerte bei körperlicher Belastung im Vergleich zu anderen invasiven Meßtechniken eine zunehmende Diskrepanz aufweisen (53). Bei der Interpretation der von anderen Arbeitsgruppen mitgeteilten Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß bei Anwendung von Indikator-, Thermodilutions- und nach dem Fick'schen Prinzip arbeitenden Verfahren die Durchschnittswerte der Herzzeitvolumina über etwa 20 bis 40 Herzaktionen bestimmt werden. Die Asynchronität solcher Messungen könnte die teilweise beträchtliche Streuung der Absolutwerte erklären. Zudem ist bekannt, daß das Herzminutenvolumen auch beim Gesunden unter günstigen Untersuchungsbedingungen stärkeren Schwankungen unterliegt (25, 45).

Da impedanzkardiographische Messungen vor allem unter Belastungsbedingungen erheblichen Störeinflüssen unterliegen, wurden die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen

Versuche unter Ruhebedingungen durchgeführt. Die Registrierung der Impedanzkurve erfolgte in expiratorischer Apnoe. Hiermit läßt sich ein Auswandern der Impedanzkurve von der Nulllinie vermeiden. Um die Sympathikusaktivierung nach Punction auszuschalten, wurde mit den basalen Messungen erst nach Normalisierung der Herzfrequenz begonnen.

Bei der Bestimmung des Herzminutenvolumens ist zu berücksichtigen, daß auch unter Ruhebedingungen mit einer erheblichen physiologischen Streuung zu rechnen ist (25, 66) und eine Abhängigkeit von Körpergewicht, Körpergröße sowie in geringerem Ausmaße auch von Alter und Geschlecht besteht. Nach Angaben von Siegenthaler (66) liegen 95 % der Herzminutenvolumina unter Bedingungen der Ruhe zwischen 2,8 und 4,2 l/min $\times$ m². Da auch die Pulsfrequenz einer physiologischen Streuung unterliegt, werden für das mit der Impedanzkardiographie errechnete Schlagvolumen Werte zwischen 40 bis 70 ml angegeben.

Die in der vorliegenden Arbeit unter Ruhebedingungen an herzkreislaufgesunden Kontrollpersonen gemessenen Schlagvolumina von $54,1 \pm 11,2$ ml und Herzminutenvolumina von $3,7 \pm 0,76$ l/min stimmen gut mit den von anderen Arbeitsgruppen mitgeteilten Absolutwerten überein.

Für das in der vorliegenden Arbeit an Gesunden und Hochdruckkranken untersuchte Verhalten von Blutdruck, Schlag-, Herzminutenvolumen und peripheren Widerstand war es angezeigt, die bei invasiven Meßtechniken besonders starken Einflüsse der Sympathikusaktivität möglichst weitgehend auszuschalten. Daß die Impedanzkardiographie hierfür geeignet war, konnte anhand der

Versuchsergebnisse bestätigt werden. Daß die Methode auch für das unter pharmakologischen Einflüssen untersuchte Trendverhalten von Herz- und Kreislaufparametern gegenüber invasiven Techniken Vorteile aufweist, wurde von Ungern-Sternberg hinreichend belegt (74).

Aufgrund einer Arbeitshypothese zur Ursache der essentiellen Hypertonie kann die Erhöhung des Herzminutenvolumens eine primäre haemodynamische Determinante sein. Über autoregulatorische Mechanismen könnte es hierdurch zu einer sekundären Zunahme des peripheren Widerstandes im Bereich der praekapillären Arteriolen kommen. Aus neueren Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß in den initialen Stadien der essentiellen Hypertonie nicht der periphere Gesamtwiderstand, sondern das Herzzeitvolumen erhöht ist (38, 79). Demgegenüber ist bei Patienten mit manifester Hypertonie das Herzzeitvolumen normal, der periphere Widerstand aber erhöht. Die eigenen Untersuchungsergebnisse bestätigen diese Hypothese. Für das Kollektiv der Patienten mit essentieller Hypertonie ergab sich ein Herzminutenvolumenindex von $2,89 \pm 0,85 \text{ l/min} \times \text{m}^2$, für die Patienten mit renaler Hypertonie ein Herzminutenvolumenindex von $3,03 \pm 0,47 \text{ l/min} \times \text{m}^2$ und ein Schlagvolumenindex von $41,5 \pm 8,4 \text{ ml/m}^2$. Gleichzeitig bestätigen diese Ergebnisse die bei den Patienten klinisch nachgewiesene manifeste Hypertonie und die Zuverlässigkeit der impedanzkardiographischen Methode.

Für den totalen peripheren Widerstand (TPW) wurde für das Kontrollkollektiv ein Mittelwert von $1179 \pm 289 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ berechnet. Siegenthaler gibt

einen Normalbereich von 900 bis 1500 dyn x sec x cm⁻⁵ an. Für das Kollektiv der Hochdruckkranken mit renaler und essentieller Hypertonie wurde ein totaler peripherer Widerstand von 2086 ± 640 dyn x sec x cm⁻⁵ berechnet. In der Literatur wird für labile Hypertonien ein Wert von 1500 bis 3300 dyn x sec x cm⁻⁵ und für schwere Hypertonien ein Wert von 3300 bis 7200 dyn x sec x cm⁻⁵ angegeben.

Daß der periphere Widerstand bei länger bestehender fixierter Hypertonie erhöht ist, ging auch aus der Beobachtung hervor, daß die Patienten mit renalem Hochdruck einen höheren totalen peripheren Widerstand von 2201 ± 451 dyn x sec x cm⁻⁵ bei einem mittleren systolischen Blutdruck von $217 \pm 40,7$ mm Hg hatten als die Kranken mit essentieller Hypertonie, bei denen der totale periphere Widerstand 2017 ± 745 dyn x sec x cm⁻⁵ bei einem niedrigeren mittleren systolischen Druck von $180 \pm 30,0$ mm Hg betrug. Es wird angenommen, daß es mit zunehmender Manifestation der Hypertonie infolge der gestörten Autoregulation zu einer Perpetuierung des zunehmend ansteigenden peripheren Widerstandes kommt, der primär durch Gefäßspasmen im Bereich der präkapillären Sphinkter hervorgerufen werden soll und später durch das morphologische Substrat atheromatöser Gefäßalterationen unterhalten wird.

Die Brauchbarkeit der Impedanzkardiographie für Trendmessungen von Herzzeitvolumina wird von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt (Siehe Übersicht der Vergleichsmessungen nach Literaturangaben). Ungenügende Korrelationen zwischen Impedanzkardiographie und invasiven Meßverfahren lassen sich zumindest teilweise mit der unzureichenden Berücksichtigung der von Geräteherstellern

Literaturübersicht - Vergleichsmessungen haemodynamischer Parameter zwischen
Impedanzkardiographie und Dyedilution (D), Thermodilution (T)
und Fick'scher Methode (F).

Autor	Methode	Probanden	Messungen	Korrelation
Kubicek (36)	D	10 Gesunde	n = 115	r = 0,91
Baker (3)	D	10 Gesunde	n = 21	r = 0,92
Labadidi (40)	D	39 Kinder	n = 53	r = 0,97
Pomerantz (58)	D	17 Unfälle	n = 20	r = 0,93
Hartung (28)	T	8 Herzoperierte	n = 260	r = 0,63
Hiltmann (29)	F	8 Gesunde	n = 32	r = 0,90
Lang (42)	T	60 Gesunde, Herzinfarkte	n = 360	r = 0,79
Ritz (63)	D	21 Gesunde	n = 37	r = 0,93
Gärtner (16)	F	13 Herzinfarkte	n = 17	r = 0,70
Naggar (52)	F	14 Koronarerkrankungen	n = 28	r = 0,91
Schiefer (64)	F	10 Gesunde (unter Ruhe)	n = 10	r = 0,94
Hartung (28)	T	5 Herzoperierte	n = 36	r = 0,68
Nechwatal (53)	T	57 Koronarerkrankungen	n = 57	r = 0,68
Sternitzke (70)	F	10 Gesunde, KHK (unter Belastung)	n = 62	r = 0,71
Betz (5)	F	23 Kinder operiert nach PS oder Fallot	n = 280	r = 0,53

angegebenen Meßbedingungen und der von verschiedenen Autoren für die Impedanzkardiographie gefundenen Störfaktoren erklären. Beispielsweise wurden von Hartung Patienten unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen untersucht, obwohl gerade zu diesem Zeitpunkt intrathorakale Widerstandsänderungen durch Flüssigkeitsansammlung bekannt sind (28). Demgegenüber berichtete Betz, der Kinder mit Pulmonalstenosen und Fallot'scher Tetralogie untersuchte, über eine gute Reproduzierbarkeit der Impedanzkardiographie, die zu verschiedenen Zeitpunkten ($r = 0,96$) und mit verschiedenen Elektrodenbandpositionen ($r = 0,95$) erfolgte (5).

Über eine unter Belastungsbedingungen ungenügende Korrelation zwischen Impedanzkardiographie und Fick'scher Methode wird übereinstimmend von Sternitzke (71) und Lang (42) berichtet.

Aufgrund eigener Erfahrungen anhand von ca 500 Messungen an 35 Patienten kann die Impedanzkardiographie in Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen für Trendmessungen nach akuter β -Blockade empfohlen werden. Dies setzt jedoch voraus, daß folgende Kriterien berücksichtigt werden:

1. Da die Gesamtimpedanz Z_0 vom Luftgehalt der Lungen, also von der Atemlage abhängig ist, sollte prinzipiell unter der Voraussetzung der expiratorischen Apnoe gemessen werden.
2. Für die in die Berechnung eingehende Austreibungszeit (37) sollte das Phonokardiogramm registriert werden. Das Ende der Austreibungsphase läßt sich mit dem 1. Segment des 2. Herztons (Schluß der Aortenklappe) erfassen. Darüberhinaus wird die Registrierung der Karotispulskurve empfohlen (55).
3. Da sich Impedanzänderungen im Thorax durch einen Steilanstieg des Kurvenverlaufs (dz/dt) nachweisen lassen, muß die Position des Steilanstieges gegebenenfalls mit Hilfe der Austreibungszeit durch Rückrechnung exakt festgelegt werden.
4. Da der Abstand der Elektroden 2 und 3 mit $1/L^2$ in die Berechnung eingeht, sollte der Elektrodenabstand am stehenden Patienten mit Hilfe eines Meßbandes exakt ermittelt werden.
5. Zur Elimination technischer Artefakte sollten stets Impedanzgeräte mit einem Trace-Stabilizer verwendet werden.

6. Patienten mit Shuntvitien, intrathorakalen Flüssigkeitsansammlungen oder bekannten Herzfehlern sind für impedanzkardiographische Messungen ungeeignet.
7. Störungen der Blutviskosität (beispielsweise bei Polyglobulie, Polyzythaemie und Anaemie) müssen bei den Berechnungen berücksichtigt werden (3).

Bei Berücksichtigung der oben genannten Kriterien kann die Impedanzkardiographie als eine durchaus zuverlässige Methode zur nichtinvasiven Bestimmung von Herzzeitvolumina angesehen werden.

Bei der Entstehung der essentiellen Hypertonie kommt dem Herzen und den kardiovaskulären Regulationsmechanismen eine entscheidende Bedeutung zu. Nach initialer Erhöhung des Herzzeitvolumens kommt es zunächst zu einem Anstieg des totalen peripheren Widerstandes. Die anfangs durch Autoregulationsmechanismen und durch einen Gefäßspasmus bedingte Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes wird später infolge der hochdruckbedingten morphologischen Veränderungen der Gefäßwand aufrecht erhalten (45). Durch Elastizitätsverlust und Herabsetzung der Windkesselfunktion wird dem arteriellen Blutstrom ein erhöhter Widerstand entgegengesetzt. Während die diastolischen Blutdruckwerte und die arteriellen Mitteldruckwerte zumeist nur geringfügig ansteigen, ist der systolische Blutdruck deutlich erhöht.

Ursache für die initiale Zunahme des Herzminutenvolumens scheint die am Herzen wirksame Aktivitätszunahme des sympathiko-adrenergen Systems zu sein, meßbar an der Erhöhung der Katecholaminkonzentration im Serum (9, 57). Demgegenüber ist Guyton der Auffassung, daß die Zunahme des Herzzeitvolumens Ausdruck des ansteigenden Plasmavolumens infolge einer vermehrten Natriumretention sei (24).

Von Tarazi und Dustan (71) wurde beobachtet, daß die akute Betablockade eine sofort einsetzende und ausgeprägte Abnahme des Herzminutenvolumens, aber keine Blutdrucksenkung zur Folge hat. Dies ließe sich am ehesten damit begründen, daß es über Alpha-Rezeptoren der Kreislaufperipherie zu einer reflektorischen Vaso-
konstriktion mit konsekutiver Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes kommt. Von den gleichen Autoren wurde erst nach chronischer β -Blockade ein antihypertensiver Effekt nachgewiesen. Auch unter diesen Versuchs-

bedingungen kam es zu einer Reduktion der Herzzeitvolumina. Veränderungen des totalen peripheren Widerstandes wurden nicht beobachtet. Aus diesen Ergebnissen wurde gefolgert, daß der Blutdruckabfall auf eine allmählich einsetzende Gefäßadaption an das verminderte Herzzeitvolumen zurückzuführen ist.

Zanchetti (79) zeigte anhand von Untersuchungen mit Propranolol, daß der negativ chronotrope Effekt und die blutdrucksenkende Wirkung der Betasympathikolytika dosisabhängig sind. Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen sollen sich jedoch für beide Effekte unterscheiden. Während die Herzfrequenz bereits bei relativ niedrigen Plasmakonzentrationen abfällt, werden die antihypertensiven Effekte erst bei Propranolol-Konzentrationen beobachtet, die keine weitere Abnahme der Herzfrequenz zur Folge haben. Nach Zanchetti spricht dieser Unterschied der Dosis-Wirkungs-Beziehungen von negativ-chronotropen und antihypertensiven Effekten nicht für die Theorie, daß eine chronische Reduktion des Herzzeitvolumens über autoregulatorische Mechanismen zur Blutdrucksenkung führt (79).

Nach oraler Verabreichung von 50 mg Atenolol werden nach 4 Stunden Serumkonzentrationen von 0,8 bis 0,9 mg/l erreicht. Mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 7$ h fällt der Atenololspiegel ab. Die Resorption erreicht mit steigender oraler Dosis eine Sättigungsgrenze (76). Nach einer maximalen Einzelgabe von 600 mg Atenolol fiel die resorbierte Menge auf 29 % ab. Trotz der unvollständigen Resorption stellte sich in der Langzeittherapie stets ein konstanter Serumspiegel ein. Zwischen pharmakologischem Effekt (Hemmung der Belastungstachykardie beim Treppentest) und Serumkonzentrationen

besteht eine enge Korrelation (34). Johnston (34) fand zwischen den oral verabreichten Atenolol-Dosen von 12,5 mg und 25,0 mg keinen signifikanten Wirkungsunterschied. Steigerungen der oralen Atenololgabe auf 50, 100 und 200 mg ergaben keine weitere Zunahme des negativ-chronotropen Effektes.

Daß die Reduktion des Herzzeitvolumens nicht der einzige Wirkungsmechanismus beim antihypertensiven Effekt der β -Sympathikolytika sein kann, geht aus den Ergebnissen von Franciosa und Johnsson hervor, die bei signifikanter Blutdrucksenkung keine statistisch nachweisbare Reduktion der Herzzeitvolumina fanden (15, 33). Die Untersuchungen waren sowohl mit kardioselektiven und mit nicht-kardioselektiven β -Sympathikolytika durchgeführt worden.

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten hypertensiven Patienten konnte durch akute β -Blockade mit 10 mg Atenolol nicht nur der Blutdruck sondern auch der Herzminutenvolumenindex statistisch signifikant gesenkt werden. Dabei zeigte sich, daß die primär Hochdruckkranken mit einer kürzer andauernden systolischen Blutdrucksenkung reagierten als die Patienten mit renaler Hypertonie. Bemerkenswert war die Beobachtung, daß der diastolische Blutdruck bei Patienten mit renaler Hypertonie nicht gesenkt werden konnte, während bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine mittlere diastolische Blutdrucksenkung von 8,8 % nachweisbar war. Der arterielle Mitteldruck fiel bei Patienten mit essentieller Hypertonie um 11 % ab ($p < 0,010$). Bei den Patienten mit renaler Hypertonie war kein statistisch belegbarer Abfall des arteriellen Mittel-

drucks nachzuweisen.

Der negativ chronotrope Effekt der akuten Beta-I-Blockade war bei allen vier untersuchten Patientengruppen signifikant ($p < 0,010$). Statistisch signifikante Gruppenunterschiede fanden sich hingegen nicht. Bei den normotonen Kontrollpersonen kam es nach akuter Beta-I-Blockade zu keinen Veränderungen des Herzzeitvolumens. Demgegenüber lag der Herzminutenvolumenindex (HMVI) bei Hochdruckkranken 5 Minuten nach Atenololapplikation signifikant unter den Ausgangswerten ($p < 0,010$). Das Patientenkollektiv mit renaler Hypertonie hatte nach der Injektion von 10 mg Atenolol von der 10. Minute bis zum Ende der Versuche einen signifikant niedrigeren Herzminutenvolumenindex (HMVI). Beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken korrelierte die Abnahme des Herzminutenvolumenindex linear mit der Höhe des Herzminutenvolumenindex vor dem Versuch.

Bei keiner der Gruppen kam es unter akuter β -Blockade zu signifikanten Veränderungen des totalen peripheren Widerstandes. Gruppenvergleiche zeigten kein unterschiedliches Verhalten zwischen den einzelnen Patientengruppen.

Anlauf (1), Klaus (39) und Ulrych (73) fanden nach akuter Beta-Rezeptorenblockade mit Propranolol, Pindolol und Oxyprenolol keine Veränderungen der arteriellen Blutdruckwerte. Bei den hier untersuchten Patienten mit essentieller Hypertonie lagen die Absolutwerte für den systolischen Blutdruck 13 mm Hg und die für den diastolischen Blutdruck 9 mm Hg niedriger als zu Versuchsbeginn. Für die Patienten mit renaler Hypertonie betrug

der systolische Blutdruckabfall 12 mm Hg, der diastolische 7,5 mm Hg.

Nach chronischer, oraler Gabe von 100 mg Atenolol fand Brunner (7) um 15 bis 20 % niedrigere systolische sowie um 10 bis 15 % niedrigere diastolische Blutdruckwerte. Philipp (57) und andere Arbeitsgruppen (14, 72, 56, 57, 76, 78) konnten diese Beobachtungen bestätigen.

Bei den Patienten mit essentieller Hypertonie war die Blutdrucksenkung weder mit einer Abnahme der Herzzeitvolumina, noch mit einer signifikanten Änderung des totalen peripheren Widerstandes verbunden. Dies würde nach der Formel $R = \frac{P}{Q}$ einer effektiven Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes entsprechen. Die Konstanz des diastolischen Blutdruckniveaus und des arteriellen Mitteldruckes bei den Patienten mit renaler Hypertonie spricht demgegenüber für einen gleichbleibenden totalen peripheren Widerstand. Die Reduktion des systolischen Blutdruckes könnte also durch ein vermindertes Herzzeitvolumen infolge erniedrigter Herzfrequenz bedingt sein.

Lydtin und Lohmüller (47) stellten nach intravenöser Applikation von 5 mg Atenolol einen Abfall des Herzminutenvolumenindex um $1,6 \text{ l/min} \times \text{m}^2$ bei gleichzeitigem Anstieg des totalen peripheren Widerstandes um $410 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ fest. Systolischer und diastolischer Blutdruck zeigten bei dieser Dosierung keine Veränderungen.

Beim Vergleich von akuter und chronischer β -Blockade fällt auf, daß bei gesunden Probanden Blutdruck, Herzzeitvolumen und totaler peripherer Widerstand nach akuter β -Blockade weitgehend unverändert bleiben. Das unterschiedliche Verhalten dieser Parameter bei den

Hochdruckkranken ist wahrscheinlich nicht allein mit den durch β -Blockade hervorgerufenen Wirkungen auf Herzfrequenz und Herzzeitvolumen zu erklären.

Anlauf (1) fand nach i. v.-Gabe von 5 mg Propranolol einen Abfall des Herzzeitvolumens bei gleichzeitigem Anstieg des totalen peripheren Widerstandes. Das Blutdruckniveau blieb hierbei ebenfalls unverändert. Auch vergleichende Untersuchungen mit Pindolol und Oxyprenolol ergaben keine Veränderungen der Blutdruckwerte, des Herzzeitvolumens und des totalen peripheren Widerstandes.

Im Gegensatz zu diesen β -Sympathikolytika hemmt Atenolol in therapeutischen Dosen nicht alle über Beta-Rezeptoren vermittelten Steuerungsvorgänge des sympathischen Nervensystems. Die Substanz weist vor allem eine hohe Affinität zu den kardialen Beta-I-Rezeptoren auf (67). Wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, finden sich Beta-I-Rezeptoren vermehrt im Myocard des linken Ventrikels. Ob und welche Bedeutung diesem Befund der β -Blockade zukommt, muß derzeit noch offen bleiben.

Die Kardioselektivität ist dosisabhängig (30, 48). Bei höheren Dosen von β -Rezeptorenblockern werden jedoch nicht nur selektiv die Beta-I-Rezeptoren des Myocards kompetitiv gehemmt, es kommt auch gleichzeitig zur Blockierung der extrakardialen Beta-II-Rezeptoren. Durch die β -Blockade in der Kreislaufperipherie kommt es infolge des Überwiegens der Alpha-Rezeptoren zur Vasokonstriktion. Infolge der Autoregulation des sympathiko-adrenergen Systems kommt es durch den Abfall des Herzzeitvolumens zusätzlich zur Tonuserhöhung an den Alpha-Rezeptoren. Beide Mechanismen bedingen eine Zunahme des arteriellen

Strömungswiderstandes und setzen die Perfusion im arteriellen Schenkel der Kreislaufperipherie herab. Deshalb werden bei arterieller Verschußkrankheit keine Beta-II-Sympathikolytika eingesetzt. Vorhandensein oder Fehlen sympathikomimetischer Eigenwirkungen (=ISA) ist von der chemischen Struktur der β -Sympathikolytika abhängig. Untersuchungen haben gezeigt, das β -Sympathikolytika mit ISA seltener zu Herzinsuffizienz führen als β -Sympathikolytika, die keine sympathikomimetische Eigenwirkung besitzen, da durch erstere die myokardiale Kontraktionskraft weniger stark reduziert wird (12, 70).

Lichtlen (46), der anhand von Katheteruntersuchungen das linksventrikuläre Verhalten nach akuter Beta-I-Blockade mit 5 mg Atenolol untersuchte, stellte einen Anstieg des enddiastolischen und des endsystolischen Volumens bei gleichbleibendem Schlagvolumen fest. Dieses Ergebnis stimmt mit den eigenen Untersuchungen insoweit überein, als es nach akuter β -Blockade bei keiner Patientengruppe zu signifikanten Veränderungen der Schlagvolumina kam.

Nach der i. v.-Applikation von 10 mg Atenolol kommt es zu typischen Wirkungen der β -Blockade: Abfall der Herzfrequenz mit konsekutiver Verlängerung der Ejektionsphase, Herabsetzung der linksventrikulären Kontraktilität und zum Anstieg des linksventrikulären Füllungsvolumens.

Da der arterielle Blutdruck eine Funktion des Herzzeitvolumens und des peripheren Widerstandes ist, muß bei pathologischen Veränderungen auch die Rolle des kapazitiven-venösen Systems diskutiert werden (11). Es besteht insbesondere bei vermindertem sympathiko-adrenergen Einfluß nicht nur die Möglichkeit einer frequenzbedingten Abnahme des Herzzeitvolumens, sondern auch die Möglichkeit einer Herzzeitvolumenabnahme infolge eines herab-

gesetzten venösen Rückstroms. Nach Müller-Ruchholtz (51) kann durch β -Rezeptorenblockade der venokonstriktorische Effekt von Isoproterenol ganz und der von Adrenalin teilweise gehemmt werden. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen von Jeschke (31) überein, wonach unter β -Blockade der rechtsventrikuläre Füllungsdruck und der Druck im pulmonalkapillären System als Folge eines venösen Pooleffektes abfallen.

Auf Grund dieses Wirkungsprinzipes kann es also durch Verringerung des venösen Rückstroms zur Reduktion des Herzzeitvolumens und somit auch zur Senkung des arteriellen Blutdrucks kommen. Möglicherweise erklären diese Wirkungsmechanismen das nach akuter β -Blockade unterschiedliche Verhalten von normotonen Kontrollpersonen und Hochdruckkranken. Hochdruckkranke stehen unter einem vermehrten sympathiko-adrenergen Antrieb, wie anhand der erhöhten Blutkatecholaminspiegel nachgewiesen ist (6). Aufgrund der vermehrten Venokonstriktion ist die Poolkapazität des venösen Systems in solchen Fällen herabgesetzt, der venöse Rückfluß und konsekutiv das Herzzeitvolumen bei gleichzeitig wirksamen sympathiko-adrenergen Einflüssen erhöht. Infolge der durch β -Blockade hervorgerufenen Venodilatation nimmt der venöse Rückfluß des Pooleffektes bei Hochdruckpatienten wahrscheinlich stärker ab als bei gesunden Probanden. Da in den beiden untersuchten Gruppen der hypertonen Patienten keine Unterschiede in der negativen chronotropen Wirkung nach β -Blockade festzustellen waren, könnte die durch β -Blockade hervorgerufene Venodilatation zumindest Teilursache des verringerten Herzzeitvolumens sein.

Bei der Annahme einer peripheren Wirkung der β -Sympathikolytika müssen auch die Ergebnisse von Grobecker und Lemmer (23, 43) berücksichtigt werden. Anhand von in vivo

und in vitro Untersuchungen konnten nach β -Blockade eine verminderte Stimulierbarkeit der Adenylcyclase und nach Isoproterenol und Adrenalin-Einwirkung ein verminderter c-AMP-Gehalt nachgewiesen werden. Hierdurch kommt es zur vermehrten Freisetzung von Noradrenalin, das eine Desensibilisierung des Rezeptor-Effektor-Systems bewirkt. Bei manifesten Hypertonien fällt die Plasma-noradrenalin-konzentration wieder ab (41). Die herabgesetzte Noradrenalin-konzentration reicht jedoch aus, die intakten Alpha-Rezeptoren zu stimulieren, was infolge der Vasokonstriktion im arteriellen Strömungsgebiet zur Erhöhung des Strömungswiderstandes und damit des totalen peripheren Widerstandes führt.

Nach einmaliger oraler Gabe von Propranolol fand Gröbecker keinen Anstieg des totalen peripheren Widerstandes und der Noradrenalin-konzentration, während nach chronischer β -Blockade Blutdruck, totaler peripherer Widerstand und Noradrenalin-konzentration herabgesetzt waren. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß β -Sympathikolytika das Rezeptorsystem vor intermittierenden Katecholaminausschüttungen schützen und somit eine Desensibilisierung des Rezeptor-Effektor-Systems verhindern. Da die Noradrenalin-konzentration unter langfristiger β -Blockade abfällt, kann sich das Adenylcyclasesystem regenerieren. Hierdurch wird das Rezeptor-Effektor-System gegenüber normalen Noradrenalin-konzentrationen wieder ansprechbar. Der Antagonismus zur Alpha-Rezeptoren bedingten Vasokonstriktion kann wieder wirksam werden. Totaler peripherer Widerstand und Blutdruck fallen hierdurch auf physiologische Werte ab.

Diese Arbeitshypothese erklärt gegebenenfalls auch die Verzögerung des Wirkungseintritts bei chronischer β -Blockade, da die blutdrucksenkende Wirkung erst dann

eintritt, wenn das Adenylcyclasesystem regeneriert ist.

Bei den eigenen Versuchen nach akuter β -Blockade fand sich keine reflektorisch ausgelöste Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes. Bei Hochdruckkranken und normotonen Kontrollpersonen zeigte sich ein geringer, nicht signifikanter Anstieg des totalen peripheren Widerstandes. Die Patienten mit renaler Hypertonie zeigten indessen einen steilen, statistisch allerdings nicht signifikant belegbaren Anstieg des totalen peripheren Widerstandes von durchschnittlich $r = 700 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$. Da bei dieser Patientengruppe gleichzeitig die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen während des Versuchsablaufs am längsten herabgesetzt waren, muß bei der Diskussion der Ergebnisse die Pharmakokinetik von Atenolol berücksichtigt werden. 90 % der resorbierten Substanz werden renal ausgeschieden. Die restlichen 10 % werden nach Hydroxylierung der Acetylseitenkette am ringständigen C-Atom metabolisiert. Die geringe renale Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion hat eine verlängerte kompetitive Hemmung an den β -Rezeptoren durch den langsamen Abfall der Atenololplasmakonzentration zur Folge, welche möglicherweise die alphakonstriktorische Gegenregulation länger in Gang hält.

Rascher (61) konnte bei seinen Ergebnissen nach akuter β -Blockade mit Atenolol ebenfalls keine statistisch signifikanten Veränderungen des totalen peripheren Widerstandes nachweisen. Der verzögerte Eintritt des antihypertensiven Effektes von Atenolol von 15 bis 20 Minuten bei Patienten mit renaler Hypertonie läßt sich jedoch nicht auf Grund der Pharmakokinetik erklären.

Die diskutierten haemodynamischen Effekte können für den verzögerten Wirkungseintritt nicht verantwortlich gemacht werden. Die mögliche Wirkung der β -Blockade auf die Reninsuppression als Ursache der Zeitdifferenz ist nicht erwiesen (10, 68). Nach Bühler (10) ist die antihypertensive Wirkung von β -Sympathikolytika vom Plasmareninspiegel abhängig. Goller (20), von dem bei allen hier untersuchten Probanden die Veränderung der Aldosteron- und Reninkonzentration nach akuter β -Blockade mit 10 mg Atenolol bestimmt wurden, konnte keine signifikanten Veränderungen dieser Hormonaktivitäten nachweisen.

Bei der akuten β -Blockade scheinen die kardiovaskulären Effekte, die Wirkung auf das sympathiko-adrenerge System im arteriellen und venösen Schenkel des Herz-Kreislaufsystems im Vordergrund zu stehen. Der antihypertensive Effekt bei chronischer β -Blockade kann hingegen nicht ausreichend mit den peripher-betasymphathikolytischen Eigenschaften dieser Wirkstoffe erklärt werden. Es muß ein dosisunabhängiger Wirkungsmechanismus diskutiert werden, der zeitlich verzögert einsetzt. Ein nach neueren Ergebnissen möglicher zentralnervöser Angriffspunkt im Hypothalamus (44, 62) scheidet für Atenolol aus, da die Substanz nur eine geringe Lipophililität aufweist (21, 22). Auf Grund der heute verfügbaren Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus an den Alpha- und Beta-Rezeptoren des Herz- und Kreislaufsystems kann die antihypertensive Wirkung von β -Sympathikolytika letztlich nur unvollständig erklärt werden.

Für die Wirkung von β -Sympathikolytika bieten sich unter Berücksichtigung der bislang vorliegenden Kenntnisse am ehesten folgende Arbeitshypothesen an:

Der antihypertensive Effekt bei akuter und chronischer β -Blockade beruht wahrscheinlich zum Teil auf unterschiedlichen Wirkungsmechanismen.

Bei akuter β -Blockade fällt der arterielle Blutdruck wahrscheinlich aufgrund der Reduktion des Herzzeitvolumens ab. Durch Aufhebung der katecholaminbedingten Venokonstriktion und hieraus resultierender Zunahme des venösen Pool-Effektes werden die frequenzbedingte Abnahme des Herzzeitvolumens und die antihypertensive Wirksamkeit unterstützt bzw. mitverursacht.

Bei der chronischen oralen Gabe von β -Sympathikolytika ist der antihypertensive Effekt nicht nur auf Blockade der direkt katecholaminvermittelten Wirkungen, sondern auch auf die Adaption des peripheren Widerstandes an das verminderte Herzzeitvolumen zurückzuführen. Darüber hinaus ist ein Einfluß auf das vom Noradrenalin abhängige Rezeptor-Effektor-System im arteriellen Schenkel der Kreislaufperipherie wahrscheinlich. Zentralnervöse Wirkungsmechanismen und eine Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Effektes scheinen bei der antihypertensiven Wirkung von Atenolol keine Rolle zu spielen.

Bei Patienten mit renaler und essentieller Hypertonie lassen sich weder quantitative noch qualitative Unterschiede in der Atenololwirkung nachweisen.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte die haemodynamische Wirkung des neuen β -Sympathikolytikums Atenolol geprüft und der antihypertensive Effekt der Substanz im akuten Versuch bei herzkreislaufgesunden Kontrollpersonen und bei Hochdruckkranken untersucht werden.

Die haemodynamischen Parameter systolischer, diastolischer Blutdruck und arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, Herzzeitvolumen, Herzschlagvolumen und totaler peripherer Widerstand wurden anhand arterieller Blutdruckmessungen und impedanzkardiographischer Messungen registriert.

In die Studie wurden 9 normotone herzkreislaufgesunde Kontrollpersonen und 16 Hochdruckkranke (10 Patienten mit essentieller und 6 Patienten mit renaler Hypertonie) aufgenommen.

Nach akuter β -Blockade (10 mg Atenolol i. v.) konnten folgende Befunde erhoben werden:

1. Normotone herzkreislaufgesunde Probanden reagierten auf akute β -Blockade mit keinen signifikanten Änderungen des systolischen, des diastolischen Blutdruckes und des arteriellen Mitteldruckes.
2. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie fielen systolischer, diastolischer Blutdruck und arterieller Mitteldruck nach akuter β -Blockade ab.
3. Patienten mit renaler Hypertonie reagierten auf akute β -Blockade nur mit einem Abfall des systolischen

Blutdruckes.

4. Hinweise für qualitative und/oder quantitative Unterschiede im Blutdruckverhalten von Patienten mit renaler und essentieller Hypertonie ergaben sich nicht.
5. Die Herzfrequenz wurde bei allen untersuchten Gruppen (normotone Probanden, Patienten mit essentieller oder renaler Hypertonie) in gleichem Ausmaß gesenkt.
6. Bei Hochdruckpatienten kam es nach akuter β -Blockade mit 10 mg Atenolol zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens. Die Verringerung des Herzminutenvolumens korrelierte mit der Höhe des Herzminutenvolumens unter Ruhebedingungen.
7. Das Herzschlagvolumen blieb bei allen untersuchten Gruppen (normotone Probanden, Patienten mit essentieller oder renaler Hypertonie) nach akuter β -Blockade weitgehend konstant. Signifikante Gruppenunterschiede waren nicht nachzuweisen.
8. Der totale periphere Widerstand änderte sich nach intravenöser Atenololgabe nicht signifikant. Obwohl bei Patienten mit renaler Hypertonie im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie eine Zunahme des totalen peripheren Widerstandes als Trend zu erkennen war, ließen sich keine statistisch belegbaren Unterschiede nachweisen.
9. Die von der oralen Langzeitbehandlung bekannte anti-hypertensive Wirkung von Atenolol konnte im akuten Versuch mit 10 mg Atenolol i. v. bestätigt werden.

10. Die blutdrucksenkende Wirkung von Atenolol beruht bei akuter intravenöser Applikation auf einer Verringerung des Herzzeitvolumens, der Herzfrequenz und wahrscheinlich auch auf einer Hemmung der katecholaminvermittelten Venokonstriktion mit Zunahme des venösen Pool-Effektes. Der totale periphere Widerstand bleibt bei der akuten β -Blockade womöglich als Ausdruck einer gegenregulatorisch ausgelösten Vasokonstriktion im arteriellen Schenkel der Kreislaufperipherie unverändert. Bei chronischer Betablockade fällt der totale periphere Widerstand als Ausdruck der Adaption an ein vermindertes Herzzeitvolumen allmählich ab. Nach Literaturangaben sind bei chronischer oraler β -Blockade Veränderungen am katecholaminabhängigen Adenylcyclase-Rezeptorensystem bedeutsam.
11. Nach akuter Betablockade fanden sich bei essentieller und renaler Hypertonie keine qualitativen und/oder quantitativen Unterschiede in der Atenololwirkung.
12. Weiterführenden Untersuchungen muß es vorbehalten bleiben, die Rolle des venös-kapazitiven Systems unter dem Einfluß der β -Blockade zu untersuchen und Erkenntnisse über den molekularen Aufbau des β -Rezeptorensystems zu gewinnen.

8. Tabellen

Tabelle 1:

Betasymphathikolytika - Stand Oktober 1978

A Monopräparate

INN	Präparat	Hersteller
Acebutolol	Neptall Prent	Rhodia-Pharma Bayer
Alprenolol	Aptin Aptin Duriles	Astra-Chemicals Astra-Chemicals
Atenolol	Tenormin	ICI-Pharma
Bunitrolol	Stresson	Boehringer I.
Bupranolol	Betadrenol Betadrenol 100	Pharma-Schwarz Melusin
Labetalol	Trandate	Glaxo
Methypranol	Disorat Torrat	Boehringer M.
Metoprolol	Beloc Lopresor	Astra-Chemicals Geigy
Nadolol	Solgol	Squibb-Heyden
Oxprenolol	Trasicor Trasicor	Ciba Ciba
Pindolol	Visken	Sandoz
Propranolol	Dociton	ICI-Pharma
Sotalol	Sotalex	Lappe
Timolol	Temserin	Sharp & Dohme
Toliprolol	Doberol Sinorytmal	Boehringer I. Giulini

B Kombinationen

INN	Präparat	Hersteller
Alprenolol + Hydrochlorothiazid	Antra	Astra-Chemicals
Bupranolol + Isosorbiddinitrat	Oxycardin	Pharma-Schwarz
Methypranolol + Butizid	Torrat	Boehringer M.
Nadolol + Quinethazone	Solgol-Aquamox	Squibb-Heyden
Nifenalol + Carbocormen + Hydroxyzin	Beta-Intensain	Cassella-Riedel
Oxprenolol + Chlortalidon	Trasitensin	Ciba
Oxprenolol + Hydrochlorothiazid	Trasicor 80 - Esidrix	Ciba
Pindolol + Clopamid	Viskaldix	Sandoz
Pindolol + Isosorbiddinitrat	Viskenit	Wander
Propranolol + Triamteren + Hydrochlorothiazid	Dociton 80 - Dytide H	Röhm-Pharma ICI-Pharma
Toliprolol + Dipyridamol	Beta-Persantin	Thomae
Timolol + Amilorid + Hydrochlorothiazid	Moducrin	Sharp & Dohme

Tabelle 2:

Alter (Jahre), Körpergewicht (kg) und Körperoberfläche (m^2)
bei kreislaufgesunden Kontrollpersonen.

Patient	Alter (Jahre)	KG (kg)	KOF (m^2)
V.K.	21	80,0	2,05
W.H.	47	69,0	1,77
Sch.E.	58	78,0	1,92
W.H.	33	81,6	1,95
R.E.	31	82,4	1,96
M.R.	37	90,0	2,14
Z.J.	20	76,0	1,96
W.H.	43	75,0	1,92
St.N.	28	74,0	1,86
$n = 9$	$\bar{x} = 37,1$	$\bar{x} = 78,4$	$\bar{x} = 1,94$

Tabelle 3:

Alter (Jahre), Körpergewicht (kg) und Körperoberfläche (m^2)
bei Patienten mit essentieller Hypertonie.

Patient	Alter	KG (kg)	KOF (m^2)
W.E.	68	69,3	1,80
D.H.	38	92,0	2,12
M.L.	68	61,0	1,68
B.A.	54	43,5	1,46
T.A.	30	79,5	1,96
E.L.	52	102,0	2,20
K.A.	50	97,2	2,16
Sch.L.	41	75,0	1,90
R.A.	47	92,0	2,16
H.A.	41	72,0	1,82
n = 10	$\bar{x} = 52,1$	$\bar{x} = 78,3$	$\bar{x} = 1,82$

Tabelle 4:

Alter (Jahre), Körpergewicht (kg) und Körperoberfläche (m^2)
bei Patienten mit renaler Hypertonie.

Patient	Alter	KG (kg)	KOF (m^2)
K.E.	53	85,0	2,05
W.D.	44	85,0	1,74
L.G.	66	62,0	1,72
W.G.	43	65,0	1,80
S.L.	50	65,0	1,73
B.H.	37	75,0	1,82
$n = 6$	$\bar{x} = 53,8$	$\bar{x} = 72,8$	$\bar{x} = 1,81$

Tabelle 5:

Systolischer Blutdruck ($\bar{x} \pm 2 s$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol bei normotonen Kontrollpersonen (n = 9), Patienten mit essentieller Hypertonie (n = 10), Patienten mit renaler Hypertonie (n = 6) sowie beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken (n = 16).

t min	Normotone Kontrollpersonen	Gesamtkollektiv Hypertonie
Ruhe	141,7 $\pm$ 14,4 mm Hg	196,6 $\pm$ 30,8 mm Hg
0	144,4 $\pm$ 16,5 mm Hg	187,5 $\pm$ 170/240 mm Hg
5	142,8 $\pm$ 18,0 mm Hg	188,8 $\pm$ 29,6 mm Hg
10	142,2 $\pm$ 20,0 mm Hg	186,6 $\pm$ 29,9 mm Hg
15	142,0 $\pm$ 19,9 mm Hg	170,0 $\pm$ 160/220 mm Hg *
25	140,0 $\pm$ 20,6 mm Hg	183,4 $\pm$ 29,4 mm Hg **
35	140,6 $\pm$ 23,1 mm Hg	183,8 $\pm$ 28,3 mm Hg **
45	141,7 $\pm$ 23,2 mm Hg	183,4 $\pm$ 27,4 mm Hg **

t min	Essentielle Hypertonie	Renale Hypertonie
Ruhe	180,0 $\pm$ 165/210 mm Hg	217,5 $\pm$ 40,7 mm Hg
0	175,0 $\pm$ 170/200 mm Hg	215,8 $\pm$ 34,3 mm Hg
5	173,5 $\pm$ 12,0 mm Hg	214,2 $\pm$ 33,7 mm Hg
10	170,5 $\pm$ 10,7 mm Hg	213,3 $\pm$ 33,1 mm Hg
15	167,5 $\pm$ 155/195 mm Hg *	170,0 $\pm$ 160/220 mm Hg *
25	169,0 $\pm$ 12,4 mm Hg **	183,4 $\pm$ 29,4 mm Hg *
35	170,0 $\pm$ 13,1 mm Hg *	206,7 $\pm$ 32,8 mm Hg *
45	170,0 $\pm$ 12,9 mm Hg	205,8 $\pm$ 31,1 mm Hg **

* 0,050 > p > 0,010

** p < 0,010

Tabelle 6:

Diastolischer Blutdruck ($\bar{x} \pm 2 s$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol bei normotonen Kontrollpersonen (n = 9), Patienten mit essentieller Hypertonie (n = 10), Patienten mit renaler Hypertonie (n = 6) sowie beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken (n = 16).

t min	Normotone Kontrollpersonen	Gesamtkollektiv Hypertonie
Ruhe	77,8 $\pm$ 8,7 mm Hg	102,5 $\pm$ 13,9 mm Hg
0	80,0 $\pm$ 10,6 mm Hg	99,4 $\pm$ 13,0 mm Hg
5	78,9 $\pm$ 10,5 mm Hg	97,2 $\pm$ 14,6 mm Hg
10	78,9 $\pm$ 12,2 mm Hg	96,6 $\pm$ 15,6 mm Hg
15	77,2 $\pm$ 14,2 mm Hg	96,6 $\pm$ 14,7 mm Hg
25	76,1 $\pm$ 12,7 mm Hg	100,0 65/105 mm Hg
35	76,7 $\pm$ 14,8 mm Hg	95,0 $\pm$ 14,6 mm Hg
45	77,2 $\pm$ 16,0 mm Hg	95,9 $\pm$ 13,9 mm Hg

t min	Essentielle Hypertonie	Renale Hypertonie
Ruhe	97,5 $\pm$ 10,9 mm Hg	107,5 95/140 mm Hg
0	93,0 $\pm$ 10,1 mm Hg	107,5 100/130 mm Hg
5	90,5 $\pm$ 12,3 mm Hg	108,3 $\pm$ 11,3 mm Hg
10	89,5 $\pm$ 13,6 mm Hg	108,3 $\pm$ 11,3 mm Hg
15	90,5 $\pm$ 13,2 mm Hg	102,5 100/130 mm Hg
25	88,5 $\pm$ 13,6 mm Hg *	100,0 100/130 mm Hg
35	88,5 $\pm$ 12,3 mm Hg *	100,0 100/130 mm Hg
45	90,0 75/110 mm Hg	102,5 100/130 mm Hg

* 0,050 > p > 0,010

** p < 0,010

Tabelle 7:

Arterieller Mitteldruck ($\bar{x} \pm 2 s$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol bei normotonen Kontrollpersonen (n = 9), Patienten mit essentieller Hypertonie (n = 10), Patienten mit renaler Hypertonie (n = 6) sowie beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken (n = 16).

t min	Normotone Kontrollpersonen	Gesamtkollektiv Hypertonie
Ruhe	102,8 $\pm$ 11,2 mm Hg	134,7 $\pm$ 18,9 mm Hg
0	105,6 $\pm$ 15,1 mm Hg	131,3 $\pm$ 19,9 mm Hg
5	95,0 85/130 mm Hg	130,3 $\pm$ 20,3 mm Hg *
10	102,8 $\pm$ 16,8 mm Hg	129,4 $\pm$ 20,5 mm Hg **
15	103,3 $\pm$ 17,7 mm Hg	128,4 $\pm$ 20,1 mm Hg **
25	95,0 75/130 mm Hg	127,2 $\pm$ 20,5 mm Hg **
35	103,3 $\pm$ 19,2 mm Hg	126,3' $\pm$ 20,7 mm Hg **
45	105,0 $\pm$ 19,5 mm Hg	126,6 $\pm$ 20,7 mm Hg **

t min	Essentielle Hypertonie	Renale Hypertonie
Ruhe	126,0 $\pm$ 12,9 mm Hg	149,2 $\pm$ 19,3 mm Hg
0	120,5 $\pm$ 12,8 mm Hg *	149,2 $\pm$ 16,6 mm Hg
5	119,0 $\pm$ 12,4 mm Hg **	149,2 $\pm$ 16,6 mm Hg **
10	118,5 $\pm$ 14,0 mm Hg **	140,0 135/180 mm Hg **
15	117,5 $\pm$ 12,7 mm Hg **	140,0 130/180 mm Hg **
25	116,5 $\pm$ 13,8 mm Hg **	140,0 130/180 mm Hg **
35	115,0 $\pm$ 12,9 mm Hg **	140,0 135/180 mm Hg **
45	115,5 $\pm$ 13,6 mm Hg **	140,0 135/180 mm Hg **

* 0,050 > p > 0,010

** p < 0,010

Tabelle 8:

Herzfrequenz ($\bar{x} \pm 2 s$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol bei normotonen Kontrollpersonen (n = 9), Patienten mit essentieller Hypertonie (n = 10), Patienten mit renaler Hypertonie (n = 6) sowie beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken (n = 16).

t min	Normotone Kontrollpersonen	Gesamtkollektiv Hypertonie
Ruhe	70,2 $\pm$ 14,0 pro min	75,1 $\pm$ 9,4 pro min
0	61,0 $\pm$ 10,2 pro min **	62,4 $\pm$ 9,1 pro min **
5	61,7 $\pm$ 10,9 pro min **	61,4 $\pm$ 8,1 pro min **
10	60,8 $\pm$ 9,8 pro min **	60,2 $\pm$ 7,2 pro min **
15	62,6 $\pm$ 10,4 pro min **	60,1 $\pm$ 7,1 pro min **
25	61,9 $\pm$ 10,8 pro min **	60,0 $\pm$ 52/74 pro min **
35	62,8 $\pm$ 10,2 pro min **	61,2 $\pm$ 7,1 pro min **
45	61,4 $\pm$ 9,7 pro min **	60,5 $\pm$ 7,4 pro min **
t min	Essentielle Hypertonie	Renale Hypertonie
Ruhe	72,6 $\pm$ 8,8 pro min	74,7 $\pm$ 12,3 pro min
0	61,4 $\pm$ 6,6 pro min **	64,2 $\pm$ 12,8 pro min **
5	60,2 $\pm$ 6,1 pro min **	63,3 $\pm$ 11,1 pro min **
10	58,6 $\pm$ 5,2 pro min **	62,8 $\pm$ 9,8 pro min **
15	58,7 $\pm$ 4,1 pro min **	62,5 $\pm$ 10,5 pro min **
25	59,0 $\pm$ 4,1 pro min **	63,0 $\pm$ 9,7 pro min **
35	59,1 $\pm$ 4,9 pro min **	63,0 $\pm$ 9,4 pro min **
45	58,9 $\pm$ 5,2 pro min **	63,2 $\pm$ 10,2 pro min **

** p < 0,010

Tabelle 9:

Schlagvolumenindex ($\bar{x} \pm 2 s$) nach intravenöser Bolus-injektion von 10 mg Atenolol bei normotonen Kontrollpersonen ($n = 9$), Patienten mit essentieller Hypertonie ($n = 10$), Patienten mit renaler Hypertonie ($n = 6$) sowie beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n = 16$).

t min	Normotone Kontrollpersonen	Gesamtkollektiv Hypertonie
Ruhe	54,1 $\pm$ 11,2 ml/m ²	41,1 $\pm$ 11,8 ml/m ²
0	59,3 $\pm$ 12,7 ml/m ²	40,1 $\pm$ 14,4 ml/m ²
5	59,4 $\pm$ 10,9 ml/m ²	43,4 $\pm$ 12,2 ml/m ²
10	59,9 $\pm$ 14,1 ml/m ²	44,8 $\pm$ 11,5 ml/m ²
15	56,1 $\pm$ 12,1 ml/m ²	44,1 $\pm$ 11,6 ml/m ²
25	57,2 $\pm$ 13,9 ml/m ²	44,6 $\pm$ 12,1 ml/m ²
35	59,2 $\pm$ 15,7 ml/m ²	42,8 $\pm$ 11,7 ml/m ²
45	61,7 $\pm$ 15,0 ml/m ²	44,6 $\pm$ 11,3 ml/m ²
t min	Essentielle Hypertonie	Renale Hypertonie
Ruhe	40,8 $\pm$ 13,9 ml/m ²	41,5 $\pm$ 8,4 ml/m ²
0	38,5 $\pm$ 16,4 ml/m ²	42,8 $\pm$ 11,1 ml/m ²
5	43,8 $\pm$ 13,2 ml/m ²	42,8 $\pm$ 11,6 ml/m ²
10	46,0 $\pm$ 12,2 ml/m ²	42,8 $\pm$ 11,1 ml/m ²
15	45,5 $\pm$ 12,4 ml/m ²	41,8 $\pm$ 10,8 ml/m ²
25	46,7 $\pm$ 12,1 ml/m ²	41,0 $\pm$ 12,4 ml/m ²
35	44,7 $\pm$ 12,8 ml/m ²	39,7 $\pm$ 9,8 ml/m ²
45	46,7 $\pm$ 13,2 ml/m ²	41,0 $\pm$ 6,6 ml/m ²

Tabelle 10:

Herzminutenvolumenindex ($\bar{x} \pm 2 s$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol bei normotonen Kontrollpersonen (n = 9), Patienten mit essentieller Hypertonie (n = 10), Patienten mit renaler Hypertonie (n = 6) sowie beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken (n = 16).

t min	Normotone Kontrollpersonen	Gesamtkollektiv Hypertonie
Ruhe	$3,70 \pm 0,76 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,94 \pm 0,72 \text{ l/min} \times \text{m}^2$
0	$3,58 \pm 0,83 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,68 \pm 0,64 \text{ l/min} \times \text{m}^2 *$
5	$3,63 \pm 0,71 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,59 \pm 0,59 \text{ l/min} \times \text{m}^2 **$
10	$3,57 \pm 0,76 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,64 \pm 0,58 \text{ l/min} \times \text{m}^2 *$
15	$3,44 \pm 0,77 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,61 \pm 0,60 \text{ l/min} \times \text{m}^2 **$
25	$3,52 \pm 0,81 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,68 \pm 0,67 \text{ l/min} \times \text{m}^2 *$
35	$3,64 \pm 0,82 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,56 \pm 0,64 \text{ l/min} \times \text{m}^2 **$
45	$3,71 \pm 0,85 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,68 \pm 0,61 \text{ l/min} \times \text{m}^2 *$
t min	Essentielle Hypertonie	Renale Hypertonie
Ruhe	$2,89 \pm 0,85 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$3,03 \pm 0,47 \text{ l/min} \times \text{m}^2$
0	$2,72 \pm 0,76 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,62 \pm 0,41 \text{ l/min} \times \text{m}^2$
5	$2,58 \pm 0,61 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,62 \pm 0,61 \text{ l/min} \times \text{m}^2$
10	$2,67 \pm 0,64 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,60 \pm 0,53 \text{ l/min} \times \text{m}^2 *$
15	$2,63 \pm 0,65 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,57 \pm 0,55 \text{ l/min} \times \text{m}^2 *$
25	$2,75 \pm 0,69 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,55 \pm 0,67 \text{ l/min} \times \text{m}^2 *$
35	$2,64 \pm 0,72 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,42 \pm 0,49 \text{ l/min} \times \text{m}^2 **$
45	$2,75 \pm 0,71 \text{ l/min} \times \text{m}^2$	$2,55 \pm 0,44 \text{ l/min} \times \text{m}^2 *$

* $0,050 > p > 0,010$

** $p < 0,010$

Tabelle 11:

Totaler peripherer Widerstand ($\bar{x} \pm 2 s$) nach intravenöser Bolusinjektion von 10 mg Atenolol bei normotonen Kontrollpersonen ($n = 9$), Patienten mit essentieller Hypertonie ($n = 6$) sowie beim Gesamtkollektiv der Hochdruckkranken ($n = 16$).

t min	Normotone Kontrollpersonen
Ruhe	$1179,1 \pm 289,3 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
0	$1274,0 \pm 360,3 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
5	$1232,2 \pm 315,3 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
10	$1250,0 \pm 370,7 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
15	$1286,6 \pm 355,7 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
25	$1280,2 \pm 400,4 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
35	$1231,1 \pm 353,8 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
45	$1231,6 \pm 384,2 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$

t min	Gesamtkollektiv Hypertonie
Ruhe	$2086,0 \pm 639,8 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
0	$2247,5 \pm 704,5 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
5	$2318,9 \pm 899,4 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
10	$2216,0 \pm 698,4 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
15	$2250,3 \pm 739,8 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
25	$2198,3 \pm 819,9 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
35	$2265,4 \pm 768,8 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$
45	$2165,9 \pm 714,3 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$

t min	Essentielle Hypertonie		
Ruhe	2016,9	$\pm$	745,0 dyn x sec x cm ⁻⁵
0	2050,2	$\pm$	686,8 dyn x sec x cm ⁻⁵
5	2085,6	$\pm$	719,8 dyn x sec x cm ⁻⁵
10	1995,1	$\pm$	638,3 dyn x sec x cm ⁻⁵
15	1998,7	$\pm$	636,4 dyn x sec x cm ⁻⁵
25	1909,6	$\pm$	595,8 dyn x sec x cm ⁻⁵
35	1978,5	$\pm$	623,8 dyn x sec x cm ⁻⁵
45	1913,7	$\pm$	633,5 dyn x sec x cm ⁻⁵

t min	Renale Hypertonie		
Ruhe	2201,2	$\pm$	450,9 dyn x sec x cm ⁻⁵
0	2576,3	$\pm$	657,7 dyn x sec x cm ⁻⁵
5	2707,8	$\pm$	1097,1 dyn x sec x cm ⁻⁵
10	2584,2	$\pm$	685,3 dyn x sec x cm ⁻⁵
15	2669,7	$\pm$	758,6 dyn x sec x cm ⁻⁵
25	2689,3	$\pm$	986,4 dyn x sec x cm ⁻⁵
35	2743,7	$\pm$	796,1 dyn x sec x cm ⁻⁵
45	2586,3	$\pm$	684,8 dyn x sec x cm ⁻⁵

9. LITERATUR

1. ANLAUF M., K. BOCK:
Haemodynamische Wirkungen der Beta-Rezeptorenblocker bei arterieller Hypertonie.
Verh. Dtsch. Gesell. Inn. Med. 80 (1974), 189 - 199
2. ATZLER E., G. LEHMANN:
Über ein neues Verfahren zur Darstellung der Herztätigkeit (Dielektrographie).
Arbeitsphysiologie 6 (1932), 636 - 680
3. BAKER L. E., W. V. JUDY, L. E. GEDDES, F. M. LANGLEY, D. W. HILL:
The measurement of cardiac output by means of electrical impedance.
Cardiovasc. Res. Cent. Bull. 9 (1971), 135 - 145
4. BERTEL O., R. F. BÜHLER:
Altersabhängige Plasmanoradrenalinzunahme und -abnahme der Betarezeptorenempfindlichkeit beim essentiellen Hochdruck.
Therapiewoche 44 (1977), 7770
5. BETZ R., C. K. BASTANIER, R. MOCELLIN:
Die Impedanzkardiographie als Methode zur quantitativen Bestimmung des Herzzeitvolumens? Vergleichende Messungen mit dem Fick'schen Prinzip.
Basic Res. Cardiol. 72 (1977), 46 - 56
6. BRECHT H., W. SCHOEPPE:
Die PlasmanoradrenalinKonzentration als Index der sympathischen Aktivität bei der essentiellen Hypertonie.
Therapiewoche 46 (1976), 7534 - 7537

7. BRUNNER H.:
Der antihypertensive Effekt der Betablocker.
Therapiewoche 33 (1975), 3 - 9
8. BRUNNER H.:
Der blutdrucksenkende Effekt der Betablocker.
In: Die Betablocker - Gegenwart und Zukunft.
Herausgegeben von W. Schweizer
Verlag Hans Huber, Bern 1976
9. BROD J.:
Haemodynamic basis of acute pressure reactions and
hypertension.
Brit. Heart J. 25 (1963), 227 - 230
10. BÜHLER F.:
Das Renin - Aldosteron - Zusammenspiel.
Therapiewoche 33 (1975), 23 - 31
11. CAESAR K.:
Arterielle Hypertonie und peripherer Kreislauf.
Therapiewoche 27 (1977), 5708 - 5713
12. CHOQUET Y., R. CAPONE, D. MASON, E. AMSTERDAM, R. ZELIS:
Comparsion of the β -adrenergic blocking properties and
negative inotropic effects of oxyprenolol and propranolol
in patients.
American J. Cardiol. 29 (1972), 257 - 262
13. COUCH N., J. V. D. WATER, J. DMOCHOWSKI:
Noninvasive maesurement of peripheral arterial flow
in the clinical setting.
Arch. Surg. 102 (1972), 435 - 437

14. DOUGLAS-JONES A., J. CRUICKSHANK:
Once- daily dosing with atenolol in patients with
mild or moderate hypertension.
Brit. Med. J. 1 (1976), 990 - 991

15. FRANCISOA J., E. FREIS, J. CONWAY:
Antihypertensive and haemodynamic properties of the
new beta-adrenergic blocking agent timolol.
Circulation 48 (1973), 118 - 124

16. GÄRTNER U., A. SCHIEF, J. RENTSCH:
Impedanzkardiographie im Rahmen der kardiologischen
Intensivmedizin.
Herz/Kreislauf 7 (1975), 187 - 193

17. GIBSON D. G., E. SOWTON:
Effects of ICI 50 172 in man during erect exercise.
Brit. med. J. 1 (1968), 213 - 215

18. GIBSON D. E.:
Pharmacodynamic properties of β -adrenergic receptor
blocking drugs in man.
Drugs 7 (1974), 8 - 38

19. GIBSON D. E., D. COLTART:
Haemodynamic effects of propranolol.
Brit. Heart J. 34 (1972), 95 - 99

20. GOLLER W.:
Dissertationsschrift, Universität Erlangen-Nürnberg:
Med. Fakultät, 1981

21. GROBECKER H., G. PLANZ, G. WIETHOLD, R. SIMROCK,
H. J. BECKER, E. LUTZ, P. PETERSEN:
Spezifische und unspezifische Wirkungen von
 β -Sympatholytika am Menschen.
Klin. Wschr. 54 (1976), 783 - 788

22. GROBECKER H., B. LEMMER, D. HELLENBRECHT, G. WIETHOLD:
Inhibition by antiarrhythmic and β -sympatholytic drugs
of serotonin by human platelets: Experiments in vitro
and in vivo.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 5 (1973), 145 - 150

23. GROBECKER H.:
Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus
von β -Sympatholytika und ihre Bedeutung bei der
Behandlung des Blutdruckes.
In: Betablockade 1977, 11 - 20
Herausgeber: W. Mäurer, A. Schömig, R. Dietz und
P. Lichtlen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978

24. GUYTON A., TH. COLEMAN, A. COWLEY, K. SCHEEL,
R. MANNING, R. NORMAN:
Arterial pressure regulation.
Amer. J. Med. 52 (1974), 584 - 594

25. HANSON L., H. ABERG, H. JAMESON, B. KARLBERG,
R. MALMCRONA:
Initial clinical experience with ICI 66 082, a new
beta-adrenergic blocking agent, in hypertension.
Acta medica scand. 194 (1973), 549 - 551

26. HANSON L., R. OLANDER, H. ABERG, B. KARLBERG:
A comparison of the antihypertensive effect of
atenolol and propranolol.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 9 (1976), 361 - 365

27. HARLEY A., J. GREENFIELD JR.:
Determination of cardiac output in man by means of
impedance plethysmography.
Aerospace Med. 39 (1968), 248 - 252

28. HARTUNG E.:
Impedanzkardiographie: Vergleichsmessungen am Menschen.
Anaesthesiologie/Wiederbelebungs 93, 107 - 112
Springer-Verlag, Berlin 1975

29. HILTMANN W. D., W. KOLLMEIER, W. STEGAURU,
H. J. SCHAUMANN:
Vergleichende Untersuchungen von Herzzeitvolumina mit
der Impedanzkardiographie und invasiven Methoden.
Verh. Dtsch. Gesell. Inn. Med. 80 (1974), 1181 - 1183

30. IMHOF P.:
Zur humanpharmakologischen Profilierung von Betablockern
im Hinblick auf die Hypertoniebehandlung.
Therapiewoche 33 (1975), 31 - 34

31. JESCHKE D., K. CAESAR, G. HENSEL, J. SCHUBERT,
W. KAUFMANN:
Zentrale haemodynamische Parameter unter dem Einfluß
des β -Sympathikolytikum Pindolol.
Herz/Kreislauf 6 (1974), 263 - 271

32. JEWITT D. E., C. MERCER, J. P. SHILLINGFORD:
Practolol in the treatment of cardiac dysrhythmias
due to acute myocardial infarction.
Lancet 2 (1969), 227 - 230
33. JOHNSON G., M. DE GUNZMANN, H. BERGMANN, R. SANNERSTEDT:
The haemodynamic effects of alprenolol and
propranolol at rest and during exercise in hypertensive
patients.
Pharmacol. Clin. 2 (1969), 34 - 37
34. JOHNSTON G. D., S. CARRUTHERS, J. KELLY, D. KELLY,
D. G. MC DEVITT, R. SANKS:
Correlation of reduction of exercise heart rate with
blood levels of atenolol after oral administration.
Brit. J. Clin. Pharmacol. 3 (1976), 344 - 345
35. JUDY W., F. LANGLEY, D. MC COWEN, D. STINNETT,
L. BAKER, P. JOHNSON:
Comparative evaluation of the thoracic impedance and
isotope dilution for measuring cardiac output.
Aerospace Med. 40 (1969), 532 - 539
36. KUBICEK W. G., A. FROMM, R. PATTERSON, D. WITSOE,
A. CASTANEDA, R. LILLEHEI, R. ERSEK:
Impedancecardiographie as a non-invasive means to
monitor cardiac function.
J. Assoc. Adv. Med. Instrument. 4 (1970), 79 - 84
37. KUBICEK W. G., I. KARNEGIS, R. P. PATTERSON, D. WITSOE,
R. MATTSON:
Development and evaluation of an impedance cardiac output
system.
Aerospace Med. 37 (1966), 1208 - 1212

38. KLAUS D.:
Fortschritte unserer Kenntnisse über Störungen der
Blutdruckregulation.
Med. Welt 25 (1974), 2044 - 2050
39. KLAUS D., W. BRAUN, F. KLUMPP, J. ZEHNER:
Die Anwendung der Beta-Rezeptorenblocker in der Be-
handlung der chronisch arteriellen Hypertonie.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 4 (1975), 207 - 217
40. LABABIDI Z., D. EMKE, R. E. DURNIN, P. LEAVERTON,
R. M. LAUER:
Evaluation of impedance cardiac output in children.
Paediatrics 47 (1971), 870 - 879
41. LAKE C., M. ZIEGLER, W. COLEMAN, J. KOPIN:
Plasmanorepinephrine and dopamine-beta-hydrolase in
hypertension.
Fed. Proc. 35 (1976), 398
42. LANG E., O. DURST, A. WEIKL, P. DENKL, R. KESSEL,
W. WIELUCH, K. VON NIEDNER:
Die Impedanzkardiographie - Bedeutung der Methode und
ihre Grenzen.
Münch. Wschr. 116 (1974), 1663 - 1666
43. LEMMER B., G. WIETHOLD, D. HELLENBRECHT, I. J. BAK,
H. GROBECKER:
Human blood platelets as cellular models for
investigations of membrane active drugs.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 275 (1972), 299 - 313

44. LEWIS P.:
Reduction in sympathetic nervous activity as a
mechanism for hypotensive action of propranolol.
Nature 256 (1975), 440 - 442
45. LICHTLEN P.:
Zur Therapie der Angina pectoris aus heutiger Sicht.
Zeitschrift für Kreislaufforschung 61 (1972), 193 - 223
46. LICHTLEN P., I. AMENDE, R. SIMON, H. WOOD:
Die Wirkung von ICI 66 082 auf die linksventrikuläre
Funktion bei Normalpersonen und bei Patienten mit
einer koronaren Herzkrankheit.
In: Beta-Blockade 77, 173 - 178
Herausgeber: W. Mäurer, A. Schömgig, R. Dietz, P. R. Lichtlen
47. LOHMÜLLER G., W. SCHIERL, H. LYDTIN:
Der gesamtperiphere Widerstand nach intravenöser
Gabe verschiedener Betablocker.
In: Betablockade 1977, 205 - 208
Herausgeber: W. Mäurer, A. Schömgig, R. Dietz, P. Lichtlen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978
48. LYDTIN H.:
Die Bedeutung der Betablocker für die Hochdruckbehandlung.
Med. Welt 26 (1975), 1487 - 1492
49. MEESMANN W., K. STEPHAN, H. HÜBNER:
Beeinflussung der Gesamtkontraktilität des Infarkt-
herzens durch vier differente β -Sympatholytika in
Abhängigkeit von ihrer "Intrinsic Activity".
In: Beta-adrenerge Blocker und Hochdruck, 37 - 41
Herausgeber: D. Ganten, R. Dietz, B. Lüth, F. Gross
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1976)

50. MORITZ E., W. KREUZER, F. KUBICEK, K. POLZER,
F. SCHUMFRIED:
Impedanzmessungen in der Intensivmedizin.
Intensivmed. 12 (1975), 317 - 323
51. MÜLLER-RUCHHOLTZ E., H. M. LÖSCH, E. GRUND, W. LOCHNER:
Beeinflussung des kapazitiv-venösen Systems des Kreis-
laufes durch Stimulation und Blockade der Betarezeptoren:
Ein Aspekt des Mechanismus der blutdrucksenkenden
Wirkung von Betablockern.
Herz/Kreislauf 13 (1977), 790 - 794
52. NAGGAR C., D. DOBNIK, A. FLESSAS, B. KRIPKE, T. RYAN:
Accuracy of the stroke index as determined by the
thorasthoracic elektrical impedance method.
Anaesthesiology 42 (1975), 201 - 205
53. NECHWATAL W., P. BIER, A. EVERSMAHN, E. KÖNIG:
Die unblutige Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der
Impedanzkardiographie. Vergleichende Messungen mit der
Thermodilutionsmethode.
Bas. Res. Cardiol. 71 (1976), 542 - 552
54. NYBOER J., S. BAGNO, A. BARNETT, R. A. HALSEY:
Radiocardiograms - The impedance changes of the heart
in relation to elektrokardiograms and heart sounds.
Amer. Soc. Clin. Invest. 19 (1940), 773 - 779
55. OSTEN H.:
Impedanzplethysmographie im Orthostase-Test.
Münch. Med. Wschr. 119 (1977), 897 - 900

56. PHILLIPP TH. U. CORDES, B. WALTER, U. WALTER, J. BEYER, A. DISTLER:
Untersuchungen über die Beziehung zwischen Plasma-noradrenalin, Plasmarenin und blutdrucksenkenden Effekt des β -Rezeptorenblockers ICI 66 082 (Atenolol) bei Patienten mit essentieller Hypertonie.
Verh. Dtsch. Gesell. Inn. Med. 82 (1976), 1318 - 1321
57. PHILIPP Th., U. CORDES, A. DISTLER:
Sympathikusaktivierbarkeit und blutdrucksenkende Wirkung einer Beta-Rezeptorenblockade bei arterieller Hypertonie.
Dtsch. Med. Wschr. 102 (1977), 569 - 574
58. POMMERANTZ M., F. DELGADO, B. EISEMANN:
Unsuspected depressed cardiac output following blunt thoracic or abdominal trauma.
Surgery 70 (1971), 865 - 871
59. PRICHARD B. N. C.:
Hypotensive action of pronethanol.
Brit. med. J. 1 (1964), 1227 - 1228
60. PRICHARD B. N. C.:
Variation in the modification of cardiovascular responses by sympathetic inhibitory drugs.
Proc. roy. med. soc. 62 (1969), 84 - 91
61. RASCHER W., J. F. E. MANN, A. SCHÖMIG, R. DIETZ, J. B. LÜTH:
Widerstandsänderungen im Gefäßgebiet der isoliert perfundierten Hinterextremität der Ratte durch β -adrenerge Rezeptorenblocker.
Therapiewoche 44 (1977), 7770

62. REID J. L.:
Central and perpheral nervous mechanism and the
hypotensive actions of betablockers.
In: Beta - Blockade 1977, 74 - 80
Herausgeber W. Mäurer, A. Schömig, R. Dietz, P. Lichtlen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978
63. RITZ R., G. BAITSCH, F. BURGHARDT:
Unblutige, kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens
mittels Impedanz.
Schweiz. Med. Wschr. 104 (1974), 1589 - 1590
64. SCHIEFER H., N. STERNITZKE, L. BETTE:
Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Impedanz-
kardiographie im Vergleich zu konventionellen Methoden
in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung.
Z. Kardiol. 64 (1975), 431 - 437
65. SCHRÖDER G., L. WEKRÖ:
Nethalide, a beta adrenergic blocking agent.
Clin. Pharmacol. Ther. 5 (1964), 159 - 161
66. SIEGENTHALER W.:
In: Klinische Pathophysiologie, 503 - 531
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Auflage (1973)
67. SINGH B., H. D. NISBETH, E. HARRIS, R. WITLOCK:
A comparison of the action of ICI 66 082 and propranolol
on cardiac and peripheral β -receptors.
Europ. J. Pharmacol. 34 (1975), 75 - 86

68. SKRABAL F.:
Unterschiedliches Verhalten der Plasmapreninaktivität
nach Propranolol bei essentieller und renaler Hypertonie.
Klin. Wschr. 53 (1975), 629 - 632
69. SMITH J., V. WIEDMEIER, F. FRISTANI, K. COOPER:
Measurement of cardiac output during body tilt using
the impedance cardiograph.
Fed. Proc. 28 (1969), 643 - 647
70. STEPHAN K., W. MEESMANN, K. O. BISCHOFF, H. HÜBNER,
L. GEIGENMÜLLER, J. DIESCH:
Wirkung von Atenolol auf Kontraktilität und Haemodynamik
im Vergleich zu Propranolol und Practolol beim Infarkt
herzen.
Arzneimittelforschung 25 (1975), 1770 - 1781
71. STERNITZKE N., H. SCHIEFFER, W. HOFFMANN, P. DOENECKE,
L. BETTE:
Bedeutung der Impedanzkardiographie für die Bestimmung
des Herzzeitvolumens und der indirekten Kontraktilitäts-
parameter in Ruhe und unter ergometrischer Belastung.
Herz/Kreislauf 8 (1976), 454 - 457
72. TARAZI R. C., H. P. DUSTAN:
Beta-adrenergic blockade in hypertension.
Practical and theoretical implications of long-term
haemodynamic variations.
American J. Cardiol. 29 (1972), 633 - 640

73. ULRYCH M., E. FROHLICH, H. DUSTAN:
Immediate effects of beta-adrenergic blockade with
propranolol in normotensive and hypertensive man.
Circulation 37 (1968), 411 - 416
74. UNGERN-STERMBERG A., C. J. SCHUSTER, H. J. GILFRICH,
B. PAWERA, H. RIEDER:
Vergleichende haemodynamische, impedanzkardiographische
und Blutspiegeluntersuchungen nach einmaliger intra-
venöser Digoxingabe.
Inn. Med. 3 (1976), 195 - 201
75. VILVIK J., J. SCHAANING:
Effects of atenolol an ventilatory and cardiac function.
Brit. med. J. 2 (1976), 453 - 455
76. WISSENSCHAFTLICHE UNTERLAGEN ZU ICI 66082 (ATENOLOL)
ICI-Pharma, Arzneimittelwerk Plankstedt (1976)
77. WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY
Geigy Pharmazeutika, Wehr (Baden)
7. Auflage 1977
78. ZACHARIAS F., K. COWAN, P. CUTHBERTSON, P. JOHNSON,
T. PRESIT:
Atenolol in hypertension. A study of long term therapy.
Postgrad. Med. J. 53 (1977), 102 - 110
79. ZANCHETTI A.:
Betablocker und Herz bei Hypertonie.
In: Die kardioprotektive Wirkung der Betablocker.
Herausgeber: F. Gross, 28 - 38
Verlag Hans Huber, Bern 1977

10. Lebenslauf

Am 26. Oktober 1949 wurde ich, Helmuth Gutgesell, als Sohn des Landwirts Konrad Gutgesell und seiner Ehefrau Betty, geb. Popp, in Hochstadt/Main geboren.

Von 1956 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Schney/Oberfranken.

Anschließend erlernte ich von 1964 bis 1968 den Beruf Werkzeugmacher.

Während meiner Berufsausbildung erwarb ich in Abendkursen die Mittlere Reife.

Von 1970 bis 1972 besuchte ich, im Rahmen des Zweiten Bildungsweges das Bayernkolleg Schweinfurt, wo ich im Juni 1972 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1972/73 nahm ich an der Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Humanmedizin auf.

Im Oktober 1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit Dezember 1978 bin ich als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Lichtenfels tätig.

